

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



www.ClinVest.ru

№3 2013



**Центр
Фармакоэкономических
Исследований**

13 лет научно-исследовательской работы

- Независимая научная организация в области экономической оценки программ здравоохранения
- Более 150 исследований в области экономической оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 170 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 28 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научных исследований

- 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
- не прямые 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
- формирование доказательной базы
- разработка клинко-экономического досье
- экспертиза качества исследований
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги



Награждён в 2013 г. Всероссийской социальной премией в области организации здравоохранения, фармакоэкономики и рациональной фармакотерапии «Da.Signa» «За лучшую работу по фармакоэкономике»



www.HealthEconomics.ru ✉ clinvest@mail.ru ☎ (910) 449-22-73

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Белоусов Ю.Б.**

**Зам. главного редактора
Леонова М.В.**

Редакционная коллегия

Аверков О.В.	Лазебник Л.Б.
Акопян А.С.	Лобов М.А.
Арутюнов Г.П.	Майорова О.А.
Барт Б.Я.	Малаев М.Г.
Батищева Г.А.	Маликов А.Я.
Батурин В.А.	Морозова Т.Е.
Бондарева И.Б.	Мохов О.И.
Быков А.В.	Мухин К.Ю.
Вёрткин А.Л.	Незнанов Н.Г.
Власов П.Н.	Никанорова М.Ю.
Вольская Е.А.	Никитин И.Г.
Гельфанд Б.Р.	Огородова Л.М.
Грацианский Н.А.	Омельяновский В.В.
Гуревич К.Г.	Прохорович Е.А.
Гучев И.А.	Самсыгина Г.А.
Егоров Е.А.	Семернин Е.Н.
Звартау Э.Э.	Сидоренко С.В.
Зырянов С.К.	Соколов А.В.
Карпов О.И.	Трофимов В.И.
Колбин А.С.	Хохлов А.Л.
Кобалава Ж.Д.	Шляхто Е.В.
Котовская Ю.В.	Щербаков П.Л.
Кошкин В.М.	Явелов И.С.

Издательская группа:

Научный редактор: Белоусов Д.Ю.
Дизайн, верстка: Design2pro.ru
Подписано в печать: 12.12.2013 г.
Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
г. Тверь с.Никольское, д. 26
Тираж: 3700 экз.
Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ
по печати 28.05.2001 г.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ №779142.

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

e-mail: clininvest@mail.ru
www.izdat-oki.ru; www.clininvest.ru
Тел.: +7 (910) 449-22-73

Сайты
Pharmacokinetics.ru
ClinInvest.ru
Clinical-Pharmacy.ru

Журналы
Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация

WEB-порталы
HealthEconomics.ru Центр фармакоэкономических исследований
Market-Access-Solutions.ru Market Access Solutions
Izdat-Oki.ru Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Анализ медицинской технологии коррекции гиперфосфатемии
при хронической болезни почек
Колбин А.С., Курылев А.А., Котенко О.Н., Волгина Г.В. 2

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономический анализ применения бортезомиба
для подкожного введения у пациентов
с рецидивирующей множественной миеломой
Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. 15

Фармакоэкономический анализ
применения ингибиторов протеазы вируса гепатита С
Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. 22

Оценка эффективности затрат на терапию второй линии
неоперабельного немелкоклеточного рака лёгкого гефитинибом
Рудакова А.В., Проценко С.А. 31

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора
в Российской Федерации на современном этапе (обзор)
Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. 40

МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ

Стандарты медицинской помощи утверждены. Что с ними делать?
(Малаев М.Г.)..... 46

Анализ медицинской технологии коррекции гиперфосфатемии при хронической болезни почек

Колбин А.С.^{1,2}, Курылев А.А.², Котенко О.Н.³, Волгина Г.В.⁴

1 — Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П. Павлова

2 — Санкт-Петербургский государственный университет

3 — Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы

4 — Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Введение

Глобальная распространённость хронической болезни почек (ХБП) составляет около 7% у лиц в возрасте ≥ 30 лет и до 23-36% у лиц в возрасте ≥ 64 лет [1]. Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) являются ведущей причиной смерти 40-50% пациентов с терминальной стадией ХБП, а ежегодная смертность диализных больных составляет 7-9,5%, что в тридцать раз превышает сердечно-сосудистую летальность в общей популяции [2]. Результаты многочисленных эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований показали, что системные нарушения минерально-костного обмена при ХБП (ХБП-МКН) тесно связаны с кардиоваскулярной патологией (ренокардиальный синдром), поражением костной ткани и сосудистыми нарушениями (костно-сосудистая ось).

ХБП-МКН характеризуются нарушением гомеостаза фосфора (Р), кальция (Са) и минерал-регулирующих гормонов — паратиреоидного гормона (ПТГ), 1,25(ОН)₂D и фактора роста фибробластов (FGF-23). Ключевая роль в развитии ХБП-МКН принадлежит гиперфосфатемии, которая стимулирует секрецию остеобlastами фосфат-регулирующего гормона — фактора роста фибробластов (FGF-23), который ингибирует реабсорбцию Р, снижая в проксимальном канальцевом эпителии активность белков Na-Pi котранспортёров (Na-Pi 2a и Na-Pi 2c) и синтез 1,25(ОН)₂D, увеличивает уровни ПТГ. Строго говоря, воздействие высоких уровней Р на прогрессирование ВГПТ также является частью прямого действия, путём увеличения периода полураспада мРНК ПТГ в паращитовидных железах и стимуляции секреции ПТГ [3-5].

Гиперфосфатемия представляет собой один из наиболее важных факторов риска серьёзных клинических осложнений, общей и кардиоваскулярной летальности [6-10]. В 2004 г. Block G. и соавт. [6] представили результаты когортного исследования диализных пациентов (n=40538) и установили, что гиперфосфатемия является независимым и мощным предиктором летальности диализных пациентов. Так, относительный риск (relative risk — RR) смерти при уровнях сывороточного Р в диапазоне 5,5—6,0 мг/дл составил 1,25 (1,18—1,33), а общая зависимость между уровнями Р и неблагоприятными исходами представляла собой U-образную кривую.

Годом позже Kestenbaum B. и соавт. [11] представили данные большого обсервационного исследования, в котором также изучали взаимосвязь между уровнем Р сыворотки и смертностью, но среди пациентов с додиализной ХБП. Авторы подтвердили, что содержание Р остаётся в пределах нормы до тех пор, пока СКФ не падает >35 мл/мин. С этого момента средний уровень сывороточного Р начинает быстро увеличиваться. Было установлено, что увеличение уровня Р сыворотки $>3,5$ мг/дл сопровождалось значительным повышением риска смерти (он возрастал с каждым увеличением показателя Р на 0,5 ммоль/л). Таким образом, было показано, что даже незначительное повышение уровня Р в сыворотке у пациентов с умеренно пониженной функцией почек сопряжено с увеличением риска смерти.

Большой интерес вызвали результаты крупных эпидемиологических исследований, в которых была проанализирована и установлена взаимосвязь между уровнями сывороточного Р, кардиоваскулярными событиями и риском смерти в общей популяции, а также у пациентов с коронарной болезнью сердца

без ХБП и у здоровых людей в возрасте от 18 до 30 лет [12-14]. Продемонстрированная в когортных исследованиях взаимосвязь между относительным увеличением Р в сыворотке крови (в пределах верхних границ референсных значений) среди лиц с КВЗ и нормальной функцией почек, побудила некоторых исследователей оценить роль Р как «нового холестерина» [15]. Взаимоотношения между Р и сердечно-сосудистыми заболеваниями могут быть объяснены несколькими предполагаемыми механизмами, в частности, ускоренной прогрессией сосудистой кальцификации, которая концептуально связана с положительным балансом Р, свойственного ХБП, а также чрезмерными дозами Са-содержащих фосфат-связывающих препаратов (ФСП) и витамина D.

Профилактика и коррекция гиперфосфатемии является одной из основных целей управления ХБП-МКН и достигается оптимизацией баланса Р путём снижения его потребления с пищей, увеличения элиминации диализом и уменьшения абсорбции. Уменьшение абсорбции Р в кишечнике обеспечивается назначением ФСП, которые не только эффективно снижают уровень сывороточного Р, FGF-23, но также ПТГ, оказывают благоприятное влияние на кости и исходы кальцификации, особенно на ранних стадиях ХБП. В проспективном когортном исследовании, включавшем более 10 тысяч пациентов на диализе, *Isakova T. и соавт.* установили увеличение 1-годовой выживаемости пациентов, начавших лечение ФСП в первые 3 мес. диализа (по сравнению с пациентами, не получавшими ФСП). Эти результаты позволили заключить, что применение ФСП ассоциировано с улучшением выживаемости пациентов, начавших терапию диализом [16].

В проспективном рандомизированном исследовании TTG (Treat-to-Goal) сравнивали эффективность влияния Севеламера гидрохлорида на уровень Р и производство СахР, прогрессирование кальцификации коронарных артерий (ККА) и аорты, параметры костного метаболизма по сравнению с карбонатом Са. Была показана более высокая частота эпизодов гиперкальциемии у пациентов, получавших карбонат Са (16 и 5% соответственно; $p=0,04$), как и повышение индекса ККА (25 и 6%; $p=0,02$) и аорты (28 и 5%; $p=0,02$) по сравнению с Севеламером. Анализ после завершения исследования показал, что у пациентов, получавших препараты Са, отмечали значимое снижение минеральной плотности кости грудных позвонков, сопряжённое с увеличением индекса ККА. Таким образом, исследование продемонстрировало, что Са-содержащие ФСП увеличивают прогрессирование кальцификации сосудов как непосредственно, так и за счёт увеличения системной нагрузки Са и снижения его содержания в костных депо [17].

В проспективном рандомизированном исследовании DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited),

в которое были включены 2103 пациента, находившихся на гемодиализе в течение 2 лет, изучали выживаемость пациентов, получавших Севеламер или Са-содержащий ФСП. Анализ показал, что частота госпитализаций и смертность среди пациентов старше 65 лет была значимо выше в группе терапии Са-содержащими ФСП [18].

Результаты открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования, проведённого с целью сравнения влияния Севеламера и Са-содержащих ФСП на смертность от аритмий, любых сердечно-сосудистых причин и общую смертность, показали 10-кратное снижение риска смертности от любых сердечно-сосудистых причин (отношение шансов (odds ratio — OR) 0,09; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,04-0,19; $p<0,001$) в группе пациентов, получавших Севеламер, по сравнению с карбонатом Са. Общая смертность (но не смертность от причин, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями) также снизилась в группе Севеламера (OR 0,20 [95% ДИ 0,13-0,31; $p<0,001$] и OR 0,63 [95% ДИ 0,31-1,25; $p=0,2$]) соответственно. Полученные данные свидетельствовали о том, что улучшение выживаемости было связано с влиянием препаратов на сердечно-сосудистую систему [19].

При систематизированном обзоре 11 рандомизированных исследований ($n=4622$; 936 случаев смерти) у пациентов, получавших бескальциевые ФСП (Севеламер и лантан), было выявлено снижение общей смертности на 22% по сравнению с таковой у пациентов, принимавших препараты Са (относительный риск 0,78; 95% ДИ 0,61—0,98). В нерандомизированных исследованиях (2813 пациентов; 791 случай смерти) снижение общей смертности при лечении бескальциевыми ФСП составило 11% (RR 0,89, 95% ДИ 0,78—1,00), а в нерандомизированных и рандомизированных исследованиях в целом — 13% (RR 0,87, 95% ДИ 0,77—0,97). Одним из возможных объяснений снижения смертности может быть замедление кальцификации сосудов, что нашло подтверждение в более выраженном снижении индекса кальцификации сосудов при лечении бескальциевыми ФСП. Этот результат был статистически значимым при анализе данных, полученных при максимальной длительности наблюдения в каждом исследовании (средняя разница индекса Агатстона -95,26, 95% ДИ от -146,68 до -43,84) [8].

В последние годы особое внимание привлекают неклассические плеiotропные эффекты Севеламера, которые могут оказывать влияние на снижение КВЗ и летальности. В ряде исследований показано, что Севеламер карбонат существенно снижает уровни FGF-23, мочевой кислоты, маркёров воспаления и оксидативного стресса, липопротеинов низкой плотности, HbA1c, и заметно увеличивает антиоксидантные маркёры и фетуин-А, независимо от уровня Р [10].

Таким образом, несмотря на схожую эффективность Са-содержащих и не содержащих его ФСП в снижении уровня Р, эти препараты оказывают разное влияние на риск кальцификации, кардиоваскулярной и общей летальности. Назначение Са-содержащих ФСП связано с риском увеличения частоты гиперкальциемических эпизодов, особенно на фоне применения кальцитриола и активных метаболитов витамина D, а также кальцификации сосудов. Важно отметить, что даже применение стандартных доз Са в проспективных исследованиях и в отсутствие каких-либо эпизодов гиперкальциемии сопровождалось увеличением индекса кальцификации коронарных артерий. ФСП, не содержащие Са, уменьшают риск сосудистой кальцификации, снижают кардиоваскулярную и общую летальность.

Важным аспектом успешного применения любого препарата является его экономическая доступность для больного, в том числе и за счёт системы государственного (страхового) возмещения. Большей частью пациенты с ХБП являются инвалидами, т.е. относятся к категории социально незащищённых лиц. Заботу о лечении таких больных, как правило, берёт на себя государство, для которого важно понимать, какова цена вопроса и за что, собственно, оно будет платить.

Цель анализа

Цель анализа — определить целесообразность государственного (страхового) возмещения затрат на Севеламер (Ренагель, Джензайм (группа компаний Санофи), Нидерланды) в целях коррекции гиперфосфатемии у больных с терминальной стадией ХПН (ТХПН), находящихся на гемодиализе, на основе экономической оценки этой медицинской технологии.

Материалы и методы

При выполнении клинико-экономического анализа были использованы общепринятые подходы [20-23]. Для фармакоэкономической оценки использован анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — CEA) с определением показателя «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio — CER) по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef,$$

где DC — прямые затраты (Direct Costs);

Ef — эффективность (Effectiveness), выраженная в количестве лет общей выживаемости и количестве выполненных операций по трансплантации почки.

Данные по затратам и эффективности были получены в результате Марковского моделирования. Также проводился экономический анализ с подсчётом инкрементального показателя «стоимость-

эффективность» (ICER — incremental cost-effectiveness ratio) по следующей формуле:

$$ICER = (DC_{1 \text{ метода}} - DC_{2 \text{ метода}}) \div (Ef_{1 \text{ метода}} - Ef_{2 \text{ метода}})$$

Данный анализ отражает дополнительные затраты для предотвращения 1 случая смерти и/или 1 года сохранённой жизни. В случае если он меньше порога готовности общества платить, то стратегия признаётся приемлемой для государственного (страхового) возмещения. Этот порог, в свою очередь, рассчитывают как 3-кратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [24].

Под прямыми затратами (DC) понимали:

- стоимость лечения основного заболевания (ТХПН) — затраты на гемодиализ, периодические госпитализации;
- стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию гиперфосфатемии;
- стоимость терапии осложнений ТХПН.

Затраты на лечение и препараты были оценены на основании данных официального сайта информации о размещении заказов в Российской Федерации [25] и других источников [26].

Затраты на терапию нежелательных лекарственных реакций, вызванных приёмом Севеламера или солей кальция, отдельно не оценивали, поскольку такие реакции этих препаратов отнесены к лёгким по степени тяжести [27].

Под эффективностью понимали:

- количество лет общей выживаемости (ОВ);
- количество выполненных операций по трансплантации почки;
- количество добавленных лет качественной жизни (QALY) [28].

Использовали модель «анализа принятия решений» в соответствии с рекомендациями международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [29]. Анализ литературы по критерию: «рандомизированные многоцентровые клинические исследования Севеламера и солей кальция у пациентов с ТХПН и находящихся на диализе» осуществлён для построения адекватной модели. В качестве характеристик сравниваемых групп использовали параметры возраста, пола, длительности диализа, сведения о сопутствующей патологии. Для оценки эффективности применяли критерий ОВ, оцениваемый по методу Каплана-Мейера [30]. Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 1000 пациентов. Затем для каждой из групп была рассчитана стоимость лечения одного пациента. В модели использовали:

- Севеламер в суточной дозе — 4,8 г/сут;
- кальция карбонат в суточной дозе — 4,9 г/сут.



Рис. 1. Модель анализа решений для оценки медицинских технологий.

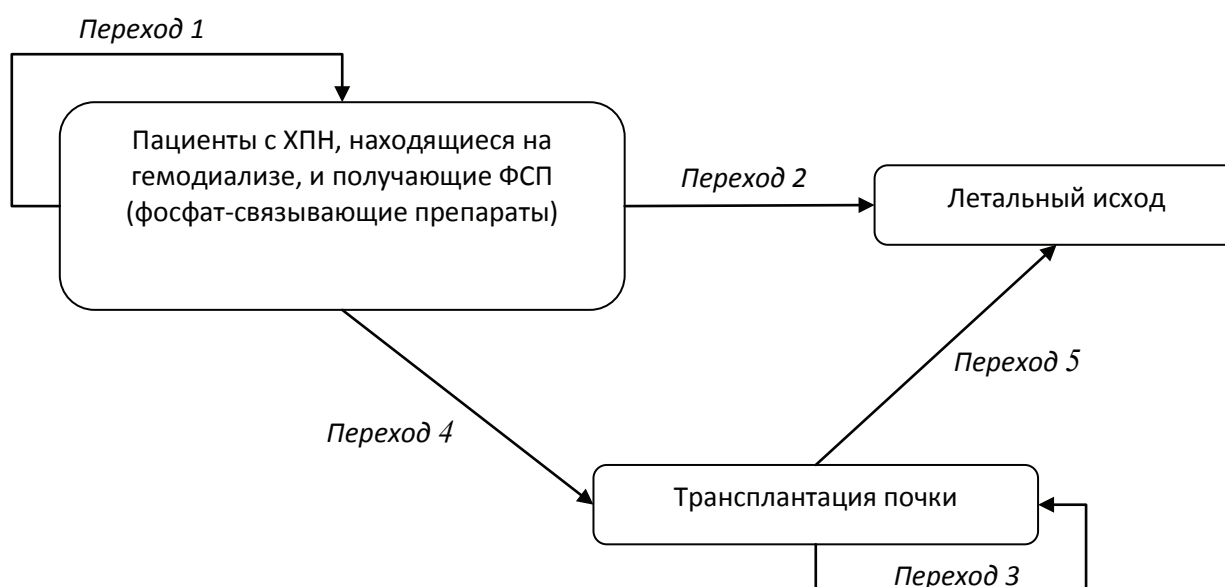


Рис. 2. Последовательность переходов в цикле Маркова.

Терапию продолжали сколь угодно долго до момента трансплантации почки или летального исхода. Далее пациенты входили в цикл Маркова (рис. 1-2). Было также сделано допущение, что после трансплантации почки любую терапию прекращали, при этом прямые затраты, связанные с иммуносупрессией и поддерживающей терапией после трансплантации, не учитывали. Длительность цикла — 4 месяца, горизонт моделирования — 15 лет. Данные исследований показывают, что трансплантация почки существенно повышает продолжительность и качество жизни пациентов [31]. Таким образом, в настоящем

исследовании при оценке QALY исходили из того, что время с момента пересадки почки и до конца горизонта моделирования признаётся как количество лет жизни с улучшением её качества.

Основываясь на данных анализов выживаемости по методу Каплан-Мейера была построена таблица частот переходов в цикле Маркова. Модель начинается с того, что все пациенты находятся на гемодиализе, затем через один цикл часть пациентов продолжает получать лечение, часть умирает, а в ряде случаев производится трансплантация почки. В новый цикл модель вступает из предыдущего состояния (табл. 1).

Таблица 1

Частоты переходов в цикле Маркова

Переход согласно модели Маркова	Цикл моделирования, % перехода														
	1 (4 мес.)	2 (8 мес.)	3 (12 мес.)	4 (16 мес.)	5 (20 мес.)	6 (24 мес.)	7 (28 мес.)	8 (32 мес.)	9 (36 мес.)	10 (40 мес.)	11 (44 мес.)	12 (48 мес.)	13 (52 мес.)	14 (56 мес.)	Все последующие
Соли кальция															
1	72,7	72,6	83,8	88,	80,5	81,9	81,1	68,9	55,6	12,8	76,0	76,0	57,4	57,4	57,4
2	26,7	26,9	15,6	11,5	18,9	17,6	18,4	30,5	43,8	86,6	23,4	23,4	42,0	42,0	42,0
3	99,80	99,80	99,80	99,88	99,88	99,88	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,0
4	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56
5	0,20	0,20	0,20	0,12	0,12	0,12	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Севеламер															
1	99,4	98,9	98,5	97,8	97,1	96,5	95,8	95,1	94,4	92,2	90,1	87,9	85,7	83,5	83,5
2	0,0	0,5	0,9	1,6	2,3	2,9	3,6	4,3	5,0	7,2	9,4	11,5	13,7	15,9	15,9
3	99,80	99,80	99,80	99,88	99,88	99,88	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,00	99,0
4	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56
5	0,20	0,20	0,20	0,12	0,12	0,12	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Основной сценарий. Стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективна, то её считали «доминирующей» альтернативой. Все затраты и результаты дисконтированы в размере 5% за каждый год.

Альтернативный сценарий. Рассмотрен альтернативный сценарий, при котором эффективность стратегий с применением Севеламера и кальция была искусственно уравнена.

Анализ чувствительности. Были проведены многократные односторонние исследования чувствительности, для проверки устойчивости полученных результатов моделирования к изменениям частоты летальности и затрат (изменения параметров последовательно от 75 до 125%).

Оценочная модель определяет стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных моделях — частоту эффективного лечения, а также частоту осложнений. Исходные экономические данные представлены в табл. 2.

В перечень прямых затрат также были включены затраты на стационарную помощь сердечно-сосудистых осложнений — острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной аритмии (табл. 2). Данные по частоте кардиоваскулярных осложнений рассчитывали на основании данных клинических исследований [35] по значениям индекса кальцификации коронарных артерий [36, 37].

Результаты

Основной сценарий. В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения — с Севеламером и с кальцием. Исчисленные прямые затраты включали в себя: стоимость лечения основного заболевания (ТХПН) — затраты на гемодиализ и госпитализации; стоимость ФСП и фармакотерапии сердечно-сосудистых осложнений ТХПН (рис. 3).

В структуре прямых затрат доминировала стоимость лечения ХБП, это характерно для обеих стратегий. При этом стоимость лекарственной терапии Севеламером выше по сравнению с солями кальция на 64% (150 710,31 руб./пац./год и 91 824,02 руб./пац./год, соответственно). Вместе с тем, стоимость терапии осложнений ХБП при применении Севеламера намного ниже по сравнению с солями кальция — на 86% (60 286,76 руб./пац./год и 172 190,76 руб./пац./год, соответственно). Поэтому суммарные прямые затраты на одного пациента выше в группе солей кальция на 8% — 1 128 094,80 руб./пац./год по сравнению с Севеламером — 1 046 961,07 руб./пац./год.

Меньшая стоимость терапии осложнений ХБП при применении Севеламера связана с более редкой частотой событий в этой группе по сравнению с кальцием (рис.4). Затраты на лечение осложнений ХБП в группе кальция превышают таковые в группе Севеламера на 9%.

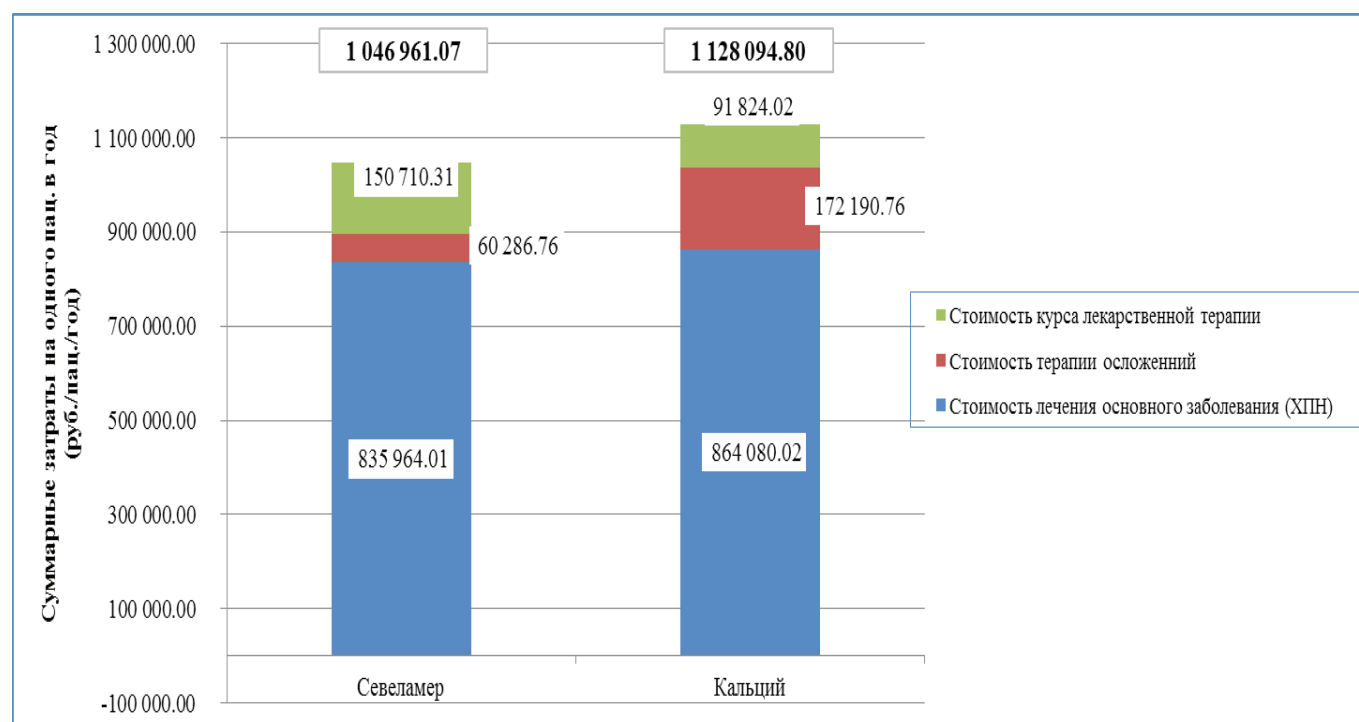


Рис. 3. Структура суммарных прямых затрат на лечение одного пациента в год

Таблица 2

Исходные данные для фармакоэкономического анализа

Параметр	Севеламер	Соли кальция
Суточная доза, гр.	4,8	4,9
Упаковка, стоимость, руб.	800 мг №180, 12 615,29	500 мг №10, 256,0
Стационарная помощь		
Средняя частота госпитализаций, количество/пациент/год [27]	2,1	2,9
Средняя длительность госпитализаций (дней) [27]	16,6	21,8
Стоимость 1 койко-дня [32]	1 380,6 руб.	
Амбулаторная помощь		
Частота амбулаторных визитов [33]	1 раз в 30 дней	
Стоимость амбулаторного визита, руб. [32]	218,1	
Гемодиализ		
Частота гемодиализа [33]	Через день	
Стоимость одной процедуры, руб. [32, 33]	4 138,48	
Частота и стоимость сердечно-сосудистых событий		
Нестабильная стенокардия, частота в год	0,0533	0,08
Стоимость, руб./случай [29]	177 572,12	
Острый инфаркт миокарда, частота в год	0,0213	0,032
Стоимость, руб./случай [34]	230 613,18	
Острое нарушение мозгового кровообращения, частота в год	0,0213	0,032
Стоимость, руб./случай [34]	275 218,65	
Сердечная аритмия	0,0107	0,016
Стоимость, руб./случай [34]	9 526,0	

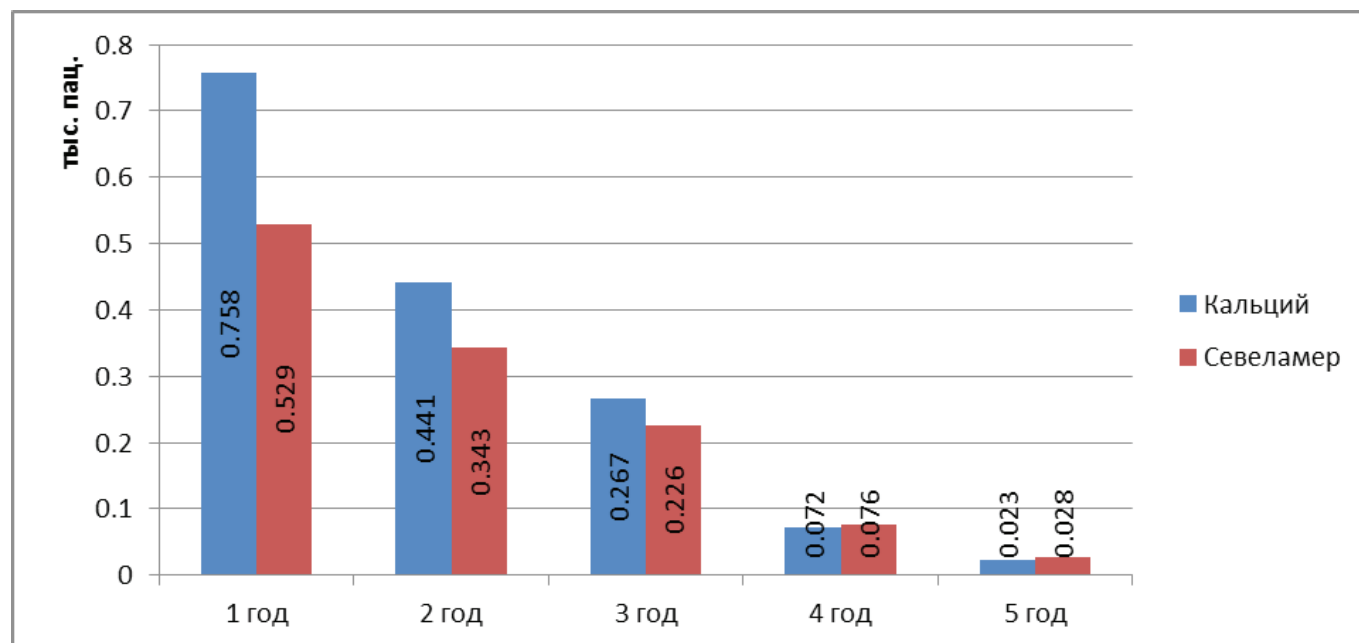


Рис.4. Частота возникновения осложнений ХБП на фоне проводимой коррекции гиперфосфатемии Севеламером и кальцием (на 1000 пациентов)

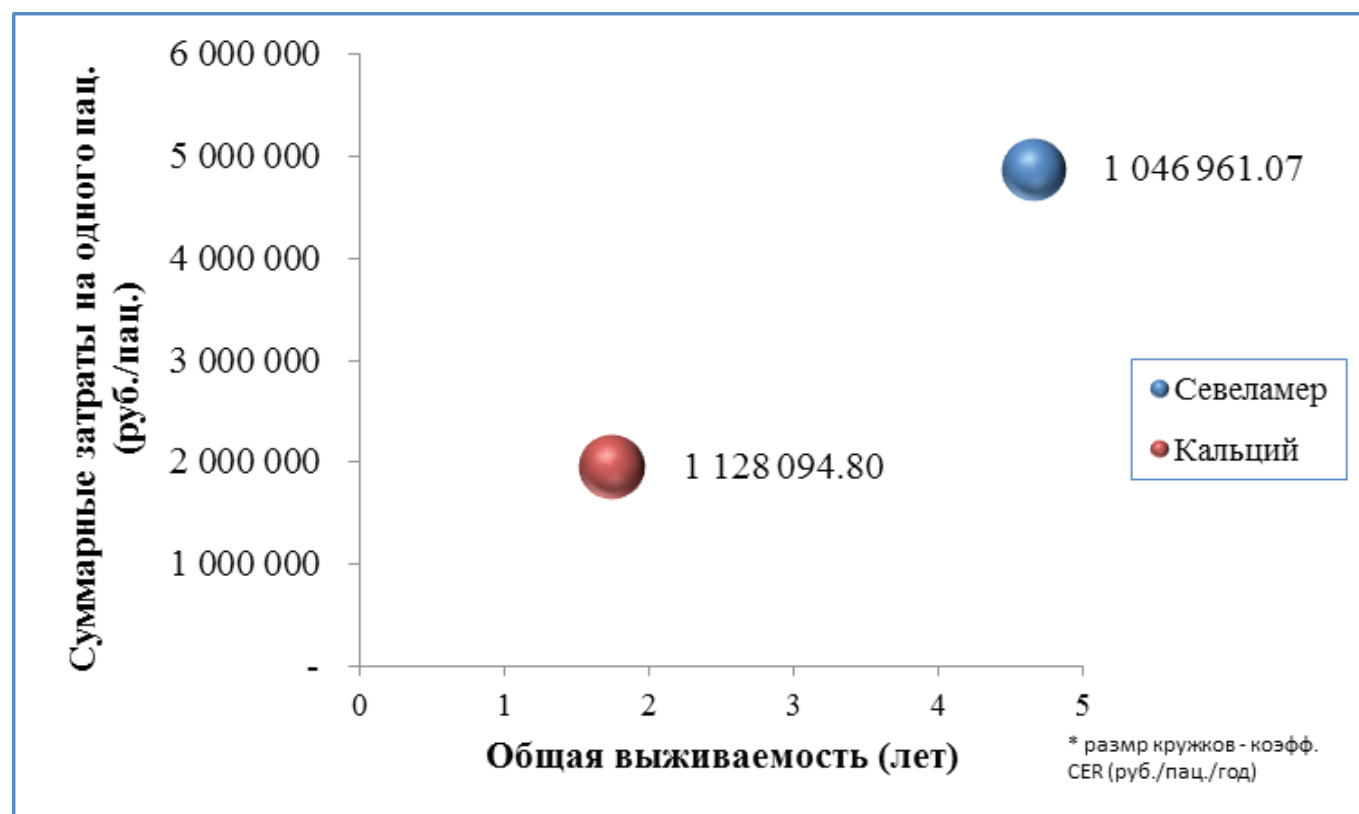


Рис. 5. Соотношение затрат и общей выживаемости в расчёте на одного пациента, коэффициент CER

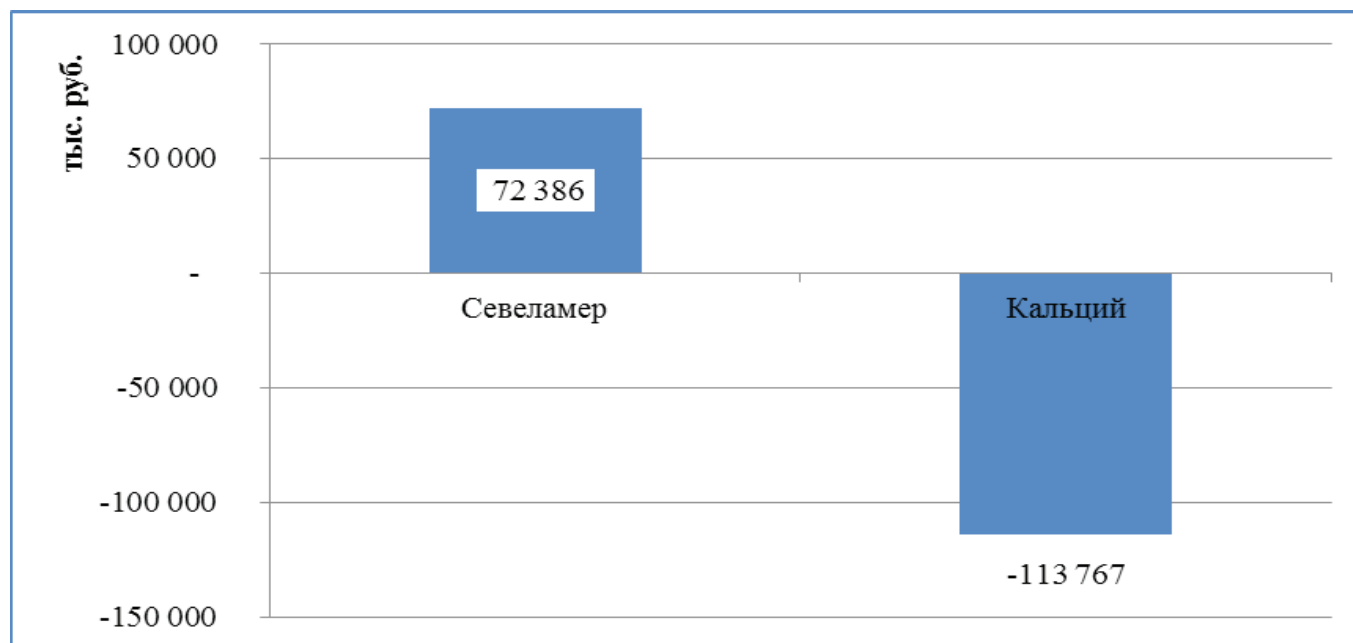


Рис. 6. Коэффициент NMB для общей выживаемости в группах сравнения для одного пациента

Таблица 3

Коэффициент ICER. Соотношение суммарных затрат и общей выживаемости (из расчёта на 1 пациента)

Препараты	Прямые затраты, руб.	Прирост, руб.	Продолжительность жизни, лет	Изменение, лет	ICER, руб./лет
Севеламер	4 873 993	2 917 135	4,66	2,93	998 774
Соли кальция	1 956 858		1,73		

Расчёт параметров CER и ICER (рис. 5, табл. 3) свидетельствует о том, что суммарные затраты и эффективность (по общей выживаемости и её длительности) выше при применении Севеламера. В случае, когда введение новой технологии в лечебную практику не требует дополнительных затрат, а наоборот, их сокращает, очевидно, что эта новая технология является затратно-эффективной. В случае же, когда необходимо привлечь дополнительные средства на достижение выгоды от лечения, такие результаты являются недостаточными для определения приемлемости данной технологии для практики, т.к. они не позволяют оценить готовность общества платить за данную технологию.

Таким образом, порог готовности общества платить представляет собой тот объём средств, который государство готово потратить с целью получения дополнительной выгоды. Величина порога готовности общества платить обычно определяется как трёхкратный ВВП на душу населения. В России порог готовности общества платить составлял в 2011 г. 1 062 510 руб. [24]. В этом анализе выгодными с экономической точки зрения признаются такие медицинские технологии, стоимость которых не превышает порога готовности общества платить.

При переходе от стратегии применения солей кальция к технологии с использованием Севеламера для

получения одного дополнительного года жизни необходимо дополнительно затратить 998 774 руб. на одного пациента, что ниже порога готовности общества платить (возмещать стоимость препарата с помощью государственного или страхового субсидирования).

Чистая денежная выгода — это альтернативный метод демонстрации результатов по эффективности затрат (альтернатива показателя CER). Это — базовый критерий принятия решения в анализе «стоимость-выгода» (cost-benefit analysis), выраженный в монетарных единицах. Данный параметр показывает, насколько выгодна та или иная стратегия в денежном выражении для экономики здравоохранения.

С точки зрения чистой денежной выгоды (NMB — Net Monetary Benefit) применение Севеламера более выгодно, чем кальция, поскольку показатель NMB для Севеламера положителен (выгода есть), а для кальция — отрицательный (только затраты) (рис. 6).

Таким образом, применение Севеламера более затратно, чем применение солей кальция, исключительно за счёт того, что пациенты при терапии Севеламером живут дольше и дольше получают терапию. Однако затраты на одного пациента в год при применении Севеламера ниже, при этом разница в суммарных затратах на одного пациента в год составляет 8%. Данное обстоятельство послужило основанием для проведения анализа чувствительности.

Анализ чувствительности

Было проведено многократное одностороннее исследование чувствительности полученных результатов к изменению таких параметров как стоимость препаратов и вероятность летальности во время терапии. Сравнение коэффициентов ICER, рассчитанных при изменении параметров, представлено в табл. 4. и на рис.7.

При одностороннем изменении параметров диапазоны коэффициентов CER для обоих препаратов в значительной степени пересекаются. Анализ чувствительности показал, что прямые затраты на одного пациента в течение года при терапии Севеламером и солями кальция не различаются. Это означает, что с точки зрения бюджетных затрат обе стратегии терапии эквивалентны и взаимная их смена не приведёт к необходимости дополнительного бюджетного финансирования. При этом эффективность Севеламера по коррекции гиперфосфатемии существенно выше в сравнении с препаратами кальция.

Обсуждение

Анализ новой медицинской технологии — применение Севеламера для коррекции гиперфосфатемии у больных с ТХПН, получающих гемодиализ, — показал, что применение Севеламера обеспечивает большую эффективность в сравнении со «старой технологией» — использованием кальция. Севеламер увеличивает общую выживаемость в среднем на 2,92 года для каждого пациента, что является критическим параметром, поскольку определяет возможность проведения трансплантации почки, обеспечивая тем самым существенное повышение качества жизни таких пациентов.

Результаты основного сценария показали, что стоимость терапии для одного пациента в течение года Севеламером ниже на 8% по сравнению с солями кальция, однако этот вывод не нашёл своего подтверждения при проведении анализа чувствительности. Таким образом, суммарная стоимость терапии в течение 1 года Севеламером не отличается от солей кальция, при этом эффективность коррекции гипер-

Таблица 4

Расчёт коэффициента CER при отклонении стоимости препаратов для коррекции гиперфосфатемии

Препарат	Прямые затраты		Продолжительность жизни, лет	CER +35%	CER -35%
	+35%	-35%			
Севеламер	5 049 396	4 698 590	4,66	1 083 561	1 008 281
Кальций	2 012 606	1 767 848	1,73	1 163 356	1 021 877

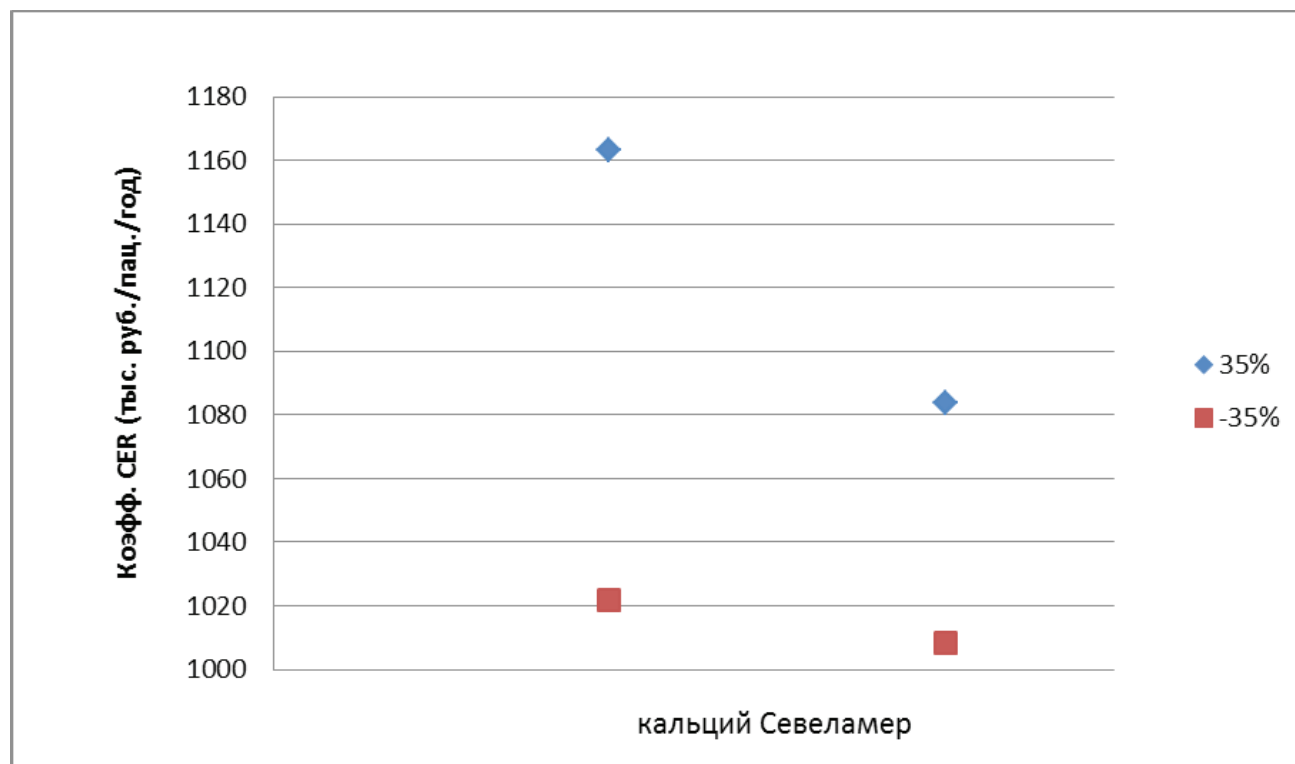


Рис. 7. Результаты анализа чувствительности

фосфатемии Севеламера выше, а число нежелательных лекарственных реакций ниже.

Одинаковая стоимость одного года терапии в стратегиях «Севеламер» и «соли кальция» с точки зрения влияния на бюджет здравоохранения означает, что перевод с потенциально опасных из-за развития кальциноза сосудов и, связанных с ним, сердечно-сосудистых событий солей кальция на Севеламер не приведёт к необходимости дополнительного финансирования в пределах планового бюджетного периода.

Выводы и рекомендации

Применение Севеламера в сравнении с препаратами кальция достоверно уменьшает риск развития смертельного исхода в результате сердечно-сосудистых событий (по данным мета-анализа на 22%).

Применение Севеламера у пациентов с ТХПН с целью коррекции гиперфосфатемии позволяет достигнуть повышения средней продолжительности жизни.

Необходимые дополнительные затраты при переходе от солей кальция на стратегию терапии Севеламером не превышают порога готовности общества платить в отечественных условиях.

Суммарные стоимости терапии одного пациента в течение одного года при использовании Севеламера и солей кальция не различаются, при этом утилитарная стоимость препарата кальция ниже.

С точки зрения бюджетного финансирования в

пределах планового годового периода затраты на терапию Севеламером и солями кальция не различаются.

Применение Севеламера является экономически оправданным, поскольку дополнительные выгоды в виде большей эффективности и лучшей безопасности не сопряжены с необходимостью дополнительного финансирования.

Годовые затраты на одного пациента при использовании Севеламера и солей кальция не различаются, поэтому при назначении той или иной терапии гиперфосфатемии для пациентов, находящихся на диализе, должны учитываться клиническая эффективность, безопасность, индивидуальные особенности пациентов, переносимость режима терапии и др. клинические параметры.

Ввиду экономической выгоды применения Севеламера, он может быть рекомендован к возмещению по линии государственных программ.

Ограничения исследования

Данные об эффективности терапии взяты из клинических исследований, в которых наряду с гемодиализом и коррекцией гиперфосфатемии 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.

Литература

1. Zhang Q.L., Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-studies: systematic review. // BMC Public Health. — 2008; 8:117.
2. Couzer W.G., Remuzzi G., Mendis S. et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. // Kidney Int. — 2011; 80: 1258-1270.
3. Faul C., Amaral A.P., Oskouel B. et al. FGF-23 induces left ventricular hypertrophy. // J Clin Invest. — 2011; 121:4393-4408.
4. Naveh-Many T., Bell O., Silver J. et al. Cis and trans acting factors in the regulation of parathyroid hormone (PTH mRNA stability by calcium and phosphate). // FEBS Lett. — 2002; 529:60-64.
5. Tonelli M., Pannu N., Manns B. Oral phosphate binders in patients with chronic failure. // N Engl J Med. — 2010; 362:1312-1324.
6. Block G., Klassen P., Lazarus J. et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004; 15: 2208—2218.
7. Couzer W.G., Remuzzi G., Mendis S. et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. // Kidney Int. — 2011; 80: 1258-1270.
8. Jamal S.A., Ben Vandermeer, Raggi P. et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. // www.thelancet.com (published online July 19, 2013). [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60897-60901](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60897-60901).
9. Palmer S.C., Hayen A., Macaskill P. et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. // JAMA. — 2011; 305(11):1119—1127.
10. Vlassara H., Uribarri J., Cai W. et al. Effect of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. // Clin. J Am Soc. Nephrol. — 2012; 7:934-942.
11. Kestenbaum B., Sampson J., Rudser K. et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005; 16: 520—528.
12. Dhingra R., Sullivan L., Fox C. et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. // Arch. Intern. Med. — 2007; 167: 879—885.
13. Foley R., Collins A., Ishani A., Kalra P. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in communitydwelling adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. // Am. Heart. J. — 2008; 156: 556—563.
14. Foley R., Collins A., Herzog C. et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. // J Am Soc Nephrol. — 2009; 20:397-404.
15. Ellam T.J., Chico T. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. // Atherosclerosis. — 2012; 220:310-318.
16. Isakova T., Gutierrez O.M., Chan E. et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis // J Am Soc Nephrol. — 2009; 20(2):388-396.
17. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P. Treat to Goal Working Group Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. // Kidney Int. — 2002; 62(1):245-252.
18. St Peter W.L., Liu J., Weinhandl E., Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. // Am J Kidney Dis. 2008;51(3):445—454.

19. Di Iorio B., Molony D., Bell C. *et al.* Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. // *Am J Kidney Dis.* 2013;62(4):771-778.
20. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
21. Di Iorio B., Bellasi A., Russo D. Mortality in Kidney Disease Patients Treated with Phosphate Binders: A Randomized Study. // *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7: 487—493.
22. 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.
23. Block G.A., Raggi P., Bellasi A. *et al.* Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. // *Kidney Int.* 2007; 71(5):438-441.
24. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — 2011. — Т.4. — №1. — С. 7-13.
25. www.zakupki.gov.ru по состоянию на 1 ноября 2013 г.
26. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». — 2012 (www.pharmindex.ru на 1 ноября 2013 г.)
27. Suki W.N. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. // *J Ren Nutr.* 2008; 18 (1):91-98.
28. Оценка медицинских технологий. Рекомендации 2013. — Ред. Ю.Б. Белоусов. — М.: Центр фармакоэкономических исследований. — 2013. - 42с., <http://www.clinvest.ru/images/parts/pdf/pdf-270.pdf>. Дата обращения к ресурсу 1 ноября 2013.
29. 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.
30. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // *J Am Stat Assoc.* 1958; 53: 457-481
31. Molnar-Varga M., Molnar M.Z., Szeifert L. *et al.* Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. // *Amer J Kidney Dis.* 2011; 58 (3): 444-452.
32. Министерство Здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Постановление Правительства №782 от 04.10.2010. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2011 г.
33. Комитет по здравоохранению Администрации г. Санкт-Петербурга. Распоряжение №240-р от 04.05.2010. Об утверждении Порядка оказания специализированной медицинской помощи гражданам, нуждающимся в проведении заместительной почечной терапии.
34. Колбин А.С., Бисерова И.Н., Балыкина Ю.Е. и соавт. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. // Клиническая фармакология и терапия. 2010; 19 (4):17-22.
35. Suki W.N., Zabaneh R., Cangiano J.L. *et al.* Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. // *Kidney Int.* 2007; 72 (9):1130-1137.
36. Ammirati A.L., Dalboni M.A., Cendoroglo M. *et al.* The progression and impact of vascular calcification in peritoneal dialysis patients. // *Perit Dial Int.* 2007; 27 (3): 340-346.
37. Jamal S.A., Fitchett D., Lok C.E. *et al.* The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. // *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24 (10): 3168-3174.



PHARMA
Saint-Petersburg

15–17 октября 2014

Место проведения:
Санкт-Петербург
ВК «Ленэкспо», Павильон 7

«ФАРМАЦИЯ» — международная выставка лекарственных препаратов, пищевых и биологически активных добавок, оборудования и комплектующих для фармацевтического производства



- лекарственные средства
- детское питание, товары для детей и новорожденных
- биологически активные добавки
- витаминно-минеральные комплексы
- диагностические препараты
- вакцины
- фармацевтические ингредиенты и технологии
- оборудование и комплектующие для фармацевтического производства
- лечебная косметика



pharma.primexpo.ru

Организаторы:



primexpo



ITE GROUP PLC

Тел.: +7 (812) 380 6016/00 | Факс: +7 (812) 380 6001
E-mail: med@primexpo.ru

В рамках выставки



**ПЕТЕРБУРГСКИЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ФОРУМ ЗДОРОВЬЯ**



Министерство здравоохранения Российской Федерации



Департамент здравоохранения г. Москвы



Министерство здравоохранения Московской области



Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины



Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Российское Общество Кардиосоматической Реабилитации и Вторичной Профилактики



Национальное Общество Кардиоваскулярная Профилактика и Реабилитация



Национальное общество доказательной фармакотерапии

Национальное общество доказательной фармакотерапии



Российское кардиологическое общество

Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»

совместно с Профильной комиссией Минздрава России
по профилактической медицине

ГНИЦ профилактической медицины,

Петроверигский пер., д. 10 (проезд: ст. метро «Китай-город», «Лубянка»)

www.gnicpm-conf.ru

15-16
мая 2014 г.
г. Москва

Научная тематика конференции:

- ♥ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ДРУГИХ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИИ
- ♥ ВЛИЯНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ФАКТОРОВ РИСКА НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ
- ♥ ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОФИЛАКТИКИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
- ♥ РОССИЙСКИЙ И МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРОГРАММ
- ♥ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАМКАХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ
- ♥ НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ
- ♥ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЦЕНТРОВ ЗДОРОВЬЯ
- ♥ ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ
- ♥ ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
- ♥ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ И ДРУГИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
- ♥ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
- ♥ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

В научной программе конференции:

ПЛЕНАРНЫЕ ЗАСЕДАНИЯ
НАУЧНЫЕ СИМПОЗИУМЫ
РАБОЧИЕ СОВЕЩАНИЯ
КРУГЛЫЕ СТОЛЫ
ШКОЛЫ И МАСТЕР-КЛАССЫ
СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ
КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Технический организатор:



По вопросам участия в конференции просьба обращаться:

Наталья Титова

(495) 234-07-34 (доб. 119), +7 (968) 860-76-94;

interconf@webmed.ru

Оргкомитет:

Ответственный секретарь –

Метельская Виктория Алексеевна

(495) 628-94-17, 625-02-50, vmetelskaya@gnicpm.ru

Информационные спонсоры:

ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

ФОРМАТОР
кардиологии и ангиологии

МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

РОССИЙСКИЙ
СЕМЕЙНЫЙ ВРАЧ

medkompas.ru

Качественная
клиническая практика

PЕЧЕРОВ & ПАРТНЕРС



Фармакоэкономический анализ применения бортезомиба для подкожного введения у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой

Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Введение

Миелома представляет собой гематологическое злокачественное заболевание, поражающее вырабатывающие иммуноглобулины плазматические клетки. Основные клинические характеристики миеломы связаны с патологическим накоплением злокачественных плазматических клеток в костном мозге и прочих тканях (множественная миелома), что приводит к нарушению нормальной функции костного мозга, вызывая анемию, лейкопению и тромбоцитопению.

Множественная миелома (ММ) составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей, 13% среди гемопоэтических опухолей [14].

Согласно данным статистики в странах ЕС на июнь 2013 г. распространённость ММ достигла 17,5 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 6 на 100 тыс. в год, смертность — 4 на 100 тыс. в год [2].

В России в 2007 г., по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, впервые диагностировано 2272 случая ММ, умерло 1728 больных ММ или другими плазмоклеточными заболеваниями. Возрастная медиана заболеваемости составила 65 лет [14].

Примерно в 15% случаев ММ приходится на возраст моложе 60 лет, ещё 15% — на возраст 60-65 лет. Те, кому на момент установления диагноза нет и 40 лет, составляют лишь 2% больных [10].

ММ — это быстро прогрессирующее заболевание с медианой выживаемости 3 года. Пациенты с ММ страдают от тяжёлых осложнений заболевания, таких как остеомалация, переломы, инфекционные осложнения, анемия, болевой синдром [10].

Во второй половине XX века был достигнут прогресс в лечении ММ с помощью полихимиотерапии (мелфалан, преднизолон, циклофосфан, винкристин, адриабластин).

Основными целями лечения пациентов с ММ остаются: снижение общей частоты рецидивов, увеличение времени до прогрессирования, увеличение общей выживаемости [10].

К основным видам лечения относят собственно противоопухолевую терапию: стандартную химиотерапию, высокодозную терапию с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и локальную лучевую терапию, а также симптоматическое лечение разнообразных осложнений ММ и побочных эффектов препаратов.

Внедрение в клиническую практику ингибитора протеасом бортезомиба привело к увеличению годичной выживаемости пациентов с ММ до 80% [1] в сравнении с дексаметазоном [1]. Эффективность существующих методов терапии первой линии согласно критериям ЕВМТ оценивается как 71% полных и частичных ответов и 27% минимальных ответов и стабилизаций заболевания при применении ингибиторов протеасом [4].

В России бортезомиб был зарегистрирован в августе 2005 г. под торговым наименованием Велкейд®. Схемы терапии на основе бортезомиба стали стандартом лечения впервые выявленной и рецидивирующей ММ.

В клинических исследованиях при лечении больных с ММ был показан убедительный эффект у самых сложных пациентов с резистентными к существующим видам терапии формами заболевания. Так в исследовании SUMMIT Велкейд® продемонстрировал 35%-ный уровень ответа у самых тяжёлых и резистентных пациентов, получивших ранее около 6 линий химиотерапии. У 10% пациентов наблюдалась полная ремиссия заболевания, подтверждённая биопсией костного мозга и иммунологическим исследованием. Общая выживаемость составила 17,5 месяцев по сравнению с 6-9 мес. в контрольной группе [6].

Велкейд® значительно превосходит дексаметазон в отношении выживаемости, уровня ответа на терапию, продолжительности ремиссии. В исследовании APEx [7] при лечении Велкейдом® значительно увеличивалась средняя выживаемость — на 16,6 мес., 1-летняя выживаемость — на 41%, длительность ремиссии — на 78% (6,2 и 3,5 мес., соответственно). Уровень ответа на терапию Велкейдом® значительно превысил уровень ответа на терапию дексаметазоном (38 и 18%, соответственно, $p < 0,0001$). Лечение Велкейдом® сопровождается убедительными преимуществами над дексаметазоном в показателях качества жизни пациентов. Прирост продолжительности жизни благодаря использованию Велкейда® вместо дексаметазона в высоких дозах составляет от 28 до 33 мес., т.е. 2,3-2,7 лет сохранённой жизни.

Бортезомиб рекомендуется вводить внутривенно струйно в течение 3-5 секунд в дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневных циклов.

Бортезомиб включён в российские «Стандарты медицинской помощи для лечения множественной миеломы» [15].

Ряд проведённых фармакоэкономических исследований применения бортезомиба в условиях РФ [8] показали фармакоэкономическую целесообразность применения препарата Велкейд® для внутривенного введения.

Недавно на российском фармацевтическом рынке появился препарат Велкейд® для внутривенного и подкожного введения. При подкожном введении отпадает необходимость в установке центрального венозного катетера. Проведённые клинические исследования II-III фазы показали не меньшую эффективность и большую безопасность подкожного способа введения Велкейда, чем при применении внутривенно струйно [5].

Управляемая и предсказуемая токсичность, простой способ приготовления раствора, простой метод введения (внутривенно струйно или подкожно) позволяют большинству пациентов получать препарат под контролем специалиста в условиях амбулаторного лечения и свести к минимуму частоту госпитализаций, связанных с проведением курсов химиотерапии.

Однако до сих пор не было проведено сравнительного клинико-экономического исследования двух форм препарата для внутривенного и подкожного введения, что и послужило основанием для проведения данного фармакоэкономического анализа.

Цель анализа

Сравнительный клинико-экономический анализ эффективности Велкейда® (бортезомиба) при подкожном и внутривенном введении у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой в условиях Российской Федерации.

Задачи анализа

1. Поиск результатов клинических исследований, посвящённых эффективности и безопасности двух форм препарата.
2. Разработка методологии фармакоэкономического анализа.
3. Анализ прямых медицинских затрат на лечение препаратами сравнения пациентов с ММ в условиях обязательного медицинского страхования: стоимость медицинских услуг по введению препарата и цикла терапии.
4. Определение частоты возникновения неблагоприятных побочных реакций (НПР) и расчёт стоимости их лекарственной коррекции.
5. Расчёт общей стоимости терапии ММ: прямых медицинских затрат на лечение и лекарственной коррекции НПР.
6. Проведение анализа минимизации затрат.
7. Проведение анализа влияния на бюджет.

Методология анализа

Целевой популяцией анализа являлись больные в возрасте 18 лет и старше с рецидивирующей ММ, ранее получивших 1-3 линии терапии, с подтверждённым прогрессированием заболевания после завершения последней линии терапии.

Сравниваемыми терапевтическими альтернативами были две лекарственные формы препарата Велкейд® (бортезомиб): для подкожного и внутривенного введения.

При анализе данных о средней стоимости препаратов сравнения мы использовали информацию о проведённых тендерных закупках в 2013 г [3].

Фармакоэкономический анализ был проведён с точки зрения лиц, причастных к лечению ММ: онкологи, гематологи, организаторы здравоохранения.

Временной горизонт моделируемого периода (т.е. длительность изучаемой терапии) охватывает интервал равный 12 месяцам.

Критерии клинической эффективности:

- общая частота ремиссии (ОЧР);
- время до прогрессирования (ВДП);
- 1-летняя общая выживаемость (ОВ).

К критериям клинической безопасности мы относили частоту развития периферической нейропатии.

При проведении фармакоэкономического анализа был использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [12], который включал математическое моделирование, анализ минимизации затрат (СМА).

Предполагалось, что взрослые пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом рецидивирующая ММ начинают долгосрочную терапию одной

из лекарственных форм изучаемых препаратов, по следующей схеме: 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни цикла с последующим 10-дневным перерывом, цикл возобновляется на 21-й день, всего 8 циклов. В ходе этих циклов терапии для каждого препарата регистрируется набор параметров клинической эффективности и безопасности.

По Стандарту специализированной медицинской помощи при резистентном и рецидивирующем течении множественной миеломы [15] были рассчитаны прямые медицинские затраты на лечение больных ММ и лекарственную коррекцию НПР. В качестве цен на препараты сравнения были использованы тендерные цены, полученные в конце июля 2013 г. [3]. Стоимость препаратов для коррекции НПР была взята из Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в ЖНВЛП с учётом НДС [9]. Цены на препараты, не вошедшие в ЖНВЛП, брались из сайта www.medlux.ru по состоянию на 28.10.2013 г.

В анализе учитывались только прямые медицинские затраты, включающие следующие компоненты:

- стоимость основной фармакотерапии;
- стоимость лекарственной коррекции НПР.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболеваний, коррекции НПР и результатов не производилось, т.к. временной горизонт анализа не превышал 12 месяцев [16].

Окончательные данные выражены в показателе разницы затрат.

Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2013 года.

Все экономические расчёты выполнены в программе MS Excel, 2010, и представлены в виде разработанной математической модели, данные которой доступны и прозрачны для анализа.

Основные результаты

Клиническая эффективность и безопасность препаратов сравнения. В исследовании Moreau P, et al. (2011 г.) [5] было рандомизированно для подкожного введения 148 пациентов, для внутривенного — 74. Оценить ответ на терапию оказалось возможным у 145 пациентов в группе подкожного введения и у 73 — в группе внутривенного. В обеих группах медиана числа циклов терапии равнялась 8. Общая частота ремиссий (ОЧР) после 8 циклов составила 52% в обеих группах ($p=0,0001$). При медиане длительности наблюдения 11,8 мес. в группе подкожного введения и 12 мес. в группе внутривенного введения не выявлено статистически значимых различий во времени до прогрессирования (медиана 10,4 мес. vs 9,4 мес.; $p=0,504$) и 1-летней общей выживаемости (72,6 vs 76,7%; $p=0,504$) (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая эффективность препаратов сравнения

Показатели	Бортезомиб Подкожно	Бортезомиб внутривенно
Общая частота ремиссий после 8 циклов, %	52	52
Время до прогрессирования, мес.	10,4	9,4
1-летняя выживаемость, %	72,6	76,7

НПР ≥ III степени зарегистрированы у 57% больных в группе подкожного введения и у 70% — в группе внутривенного введения; статистически значимые различия были обнаружены в развитии периферической нейропатии (табл. 2).

Таблица 2

Частота развития периферической нейропатии при применении бортезомиба в зависимости от способа введения

Неблагоприятные побочные реакции, %	Бортезомиб подкожно	Бортезомиб внутривенно	P
Периферическая нейропатия любой степени тяжести	38	53	0,044
Периферическая нейропатия ≥ II степени	24	41	0,012
Периферическая нейропатия ≥ III степени	6	16	0,026

В заключении, авторы делают выводы, что подкожное введение бортезомиба не менее эффективно, чем стандартное внутривенное, при этом профиль безопасности при подкожном введении лучше [5].

Затраты на использованные ресурсы. В расчёт прямых медицинских затрат входило определение стоимости препаратов сравнения (цена на аукционах в 2013 г.), затраты на введение лекарств и лекарственную коррекцию НПР.

Стоимость препаратов Велкейд® — бортезомиб лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и/или внутривенного и подкожного введения 3,5 мг была взята из тендерной документации [3] проведённых закупок в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2011 г. № 1155 «О закупках лекарственных препаратов, предназначенных для лечения больных злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей».

Таблица 3

Стоимость лечения препаратами сравнения на 1 пациента

Затраты [источник]	Бортезомиб подкожно	Бортезомиб внутривенно
Число циклов лечения [4]	8	
Длительность лечения, нед. [4]	22,6	
Количество введений, раз [15]	32	
Стоимость 1 мг бортезомиба, руб. [2]	15 272,40	
Суммарная курсовая доза бортезомиба, мг [15]	112	
Суммарная стоимость бортезомиба, руб.	1 710 508,80	
Пациенты, получавшие дексаметазон, % [4]	56	53
Суммарная курсовая доза дексаметазона, мг [15]	1 280	
Средняя стоимость 1 мг дексаметазона, руб. [9]	1,46	
Суммарная стоимость дексаметазона, руб.	1 046,53	990,46
Стоимость подкожной инъекции, руб. [13]	150,00	-
Суммарная стоимость подкожных инъекций, руб.	4 800,00	-
Стоимость внутривенного вливания (струйного), руб. [13]	-	500,00
Суммарная стоимость внутривенных вливаний, руб.	-	16 000,00
Итого в год, руб.	1 716 355,33	1 727 499,26

Таблица 4

Лекарственная коррекция периферической нейропатии

Лечение (МНН)	Стоимость уп., руб.	Средняя курсовая доза (мг, тб.)	Стоимость НПР, руб.	Примечания [Источник]
Тиоктацид 600 Т (тиоктовая кислота) раствор для внутривенного введения 25 мг/мл, 24 мл №5	1 414,64р.	600 мг x 10 дней = 6 000 мг	2 829,29р.	600 мг в/в капельно, 10 дней [14]
Тиоктацид БВ (тиоктовая кислота) тб. 600 №30	1 474,46р.	600 мг x 7 д/нед x 12 нед = 50 400 мг	4 128,49р.	600 мг/сут, 12 нед. [14]
Лирика (прегабалин) 300 мг №14	904,74р.	300 мг x 2 р/сут x 7 д/нед x 12 нед = 50 400 мг	10 856,88р.	600 мг/сут, 12 нед. [14]
Мильгамма композитум (витамины В1, В6, В12) драже бл. №60 *	730,00р.	252 тб.	3 066,00р.	3 р/день, 12 нед. [14]
Магне В6 тб. п/о бл. №50 *	391,00р.	180 тб.	1 407,60р.	Допущение: 3 р/день, 2 мес.
Фолиевая кислота тб. 1 мг бл. №50 *	27,00р.	2 мг/сут x 60 дней = 120 мг	64,80р.	Допущение: 2 мг/день, 2 мес.
Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл, 2 мл №50	1 859,22р.	200 мг/сут x 15 дней = 3 000 мг	1 115,53р.	Допущение: 200 мг/сут в/м 15 дней
Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) тб. п/о 125 мг №30	194,10р.	125 мг x 2 р/день x 7 дней x 4 нед = 7 000 мг	362,31р.	Допущение: 125 мг <i>per os</i> 2 р/день, 4 недели
L-Карнитин 500 мг капс. банка №60 *	1 299,00р.	500 мг x 2 р/день x 60 дней = 60 000 мг	2 598,00р.	Допущение: 500 мг 2 р/день, 2 мес.
Итого:	26 428,90р.			

Примечание: * — цены взяты из базы данных www.medlux.ru по состоянию на 28.10.2013 г.

Начальная (максимальная) цена государственного контракта: 524 270 947,20 руб. за 3,5 мг, общим количеством 34 328 мг, соответственно цена за 1 мг бортезомиба составила 15 272,40 руб. (53 453,40 руб. за упаковку).

Схема курса терапии была взята из исследования Moreau P, et al. (2011 г.) [3]. Стоимость проведенного курса лечения показана в табл. 3.

Стоимость лекарственной коррекции НПР была рассчитана с использованием Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в ЖНВЛП с учётом НДС [9]. Цены на препараты, не вошедшие в ЖНВЛП, брались из сайта www.medlux.ru по состоянию на 28.10.2013 г. Частота развития НПР была взята из данных клинического исследования Moreau P, et al. (2011 г.) [5].

Поскольку периферическая нейропатия (ПН) является серьёзным и хорошо известным побочным эффектом бортезомиба, приводящим к модификации дозы и схемы лечения, или отмены препарата [14], мы отдельно рассчитали стоимость лекарственных препаратов, применяемых для коррекции ПН ≥ II степени, основываясь на данных российских клинических рекомендаций и экспертных оценках (табл. 4-5).

Так как у изучаемых стратегий лечения сравнимые показатели эффективности (табл. 1), но не затрат (табл. 3, 5), был проведен анализ минимизации затрат (Cost-Minimization Analysis / CMA). CMA-анализ является частным случаем анализа эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA),

при котором проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. Рекомендуется применять анализ минимизации затрат при сравнительном исследовании разных форм или разных условий применения одного лекарственного средства. При проведении таких исследований учитывают все виды медицинского обслуживания, которые относят к каждому методу лечения, и определяют затраты на них.

Анализ минимизации затрат рассчитывали по следующей формуле:

$$CMA = DC_1 - DC_2$$

где CMA — показатель разницы затрат;

DC₁ — (Direct Costs) прямые затраты при применении 1-го метода;

DC₂ — прямые затраты при применении 2-го метода.

По данным тендерной документации закупок в 2012 году государством было приобретено 110 000 упаковок препарата Велкейд® для внутривенного введения и 124 000 упаковок — в 2013 году. При экстраполяции разницы затрат с учётом коррекции НПР (табл. 6) на среднее количество пролеченных пациентов с ММ из расчёта 32 упаковки Велкейда® на пациента в год, ожидаемая экономия бюджета за счёт перехода на подкожную форму введения препарата составила бы 51,934 млн. рублей в 2012 году и 58,544 млн. рублей в 2013 г., соответственно (табл. 7).

Таблица 5

Стоимость коррекции неблагоприятных побочных реакций у препаратов сравнения на 1 пациента

Неблагоприятные побочные реакции	Бортезомиб подкожно	Бортезомиб внутривенно
Периферическая нейропатия	10 042,98р.	14 007,32р.
Разница в год, руб.	-	3 964,33 р.

Таблица 6

Расчёт общих затрат из-за развития неблагоприятных побочных реакций

Показатели	Бортезомиб подкожно	Бортезомиб внутривенно	Разница затрат
Стоимость бортезомиба	1 716 355,33р.	1 727 499,26р.	- 11 143,94р.
Стоимость коррекции НПР	10 042,98р.	14 007,32р.	-3 964,33р.
ВСЕГО ЗАТРАТ в год:	1 726 398,31р.	1 741 506,58р.	-15 108,27р.

Таблица 7

Анализ влияния на бюджет

Показатели	Экономия бюджета, 2012 г.	Экономия бюджета, 2013 г.
Количество закупленных упаковок, шт.	110 000	124 000
Количество пролеченных пациентов, чел.	3 438	3 875
Суммарная годовая экономия, руб.	-51 934 681р.	-58 544 549р.

Основные выводы

Проведённый фармакоэкономический анализ минимизации затрат показал, что:

- способ введения препарата Велкейд® не влияет на клиническую эффективность;
- профиль безопасности подкожного способа введения препарата Велкейд® более благоприятный по сравнению с внутривенной струйной инфузией;
- подкожный путь введения препарата Велкейд® достоверно позволяет уменьшить частоту развития периферической нейропатии;
- подкожный способ введения препарата Велкейд® позволяет снизить общие прямые медицинские затраты на 15 108 руб. на 1 больного по сравнению с внутривенной струйной инфузией;
- затраты на коррекцию неблагоприятных побочных реакций ниже при подкожном введении на 3 964 руб. на 1 больного;
- ожидаемая экономия бюджета при переходе с внутривенной формы на подкожную в 2012 г. составила бы 51,934 млн. руб. и 58,544 млн. руб. в 2013 г.

Заключение

Подкожное введение бортезомиба представляет собой перспективную альтернативу внутривенной инфузии препарата у всех групп пациентов с ММ за счёт снижения частоты развития ПН, удобства введения и, как следствие, сокращения прямых медицинских затрат.

Заявление от авторов

Все экономические расчёты сделаны на основании достоверного рандомизированного контролируемого клинического исследования, где в качестве бортезомиба использовался Велкейд®. Следовательно, фармакоэкономические результаты и прогнозы данного анализа не могут быть распространены на другие (генерические) препараты бортезомиба.

Конфликт интересов

Данный фармакоэкономический анализ был профинансирован фармацевтической компанией ООО «Джонсон&Джонсон», однако это не оказало влияние на результаты данного исследования.

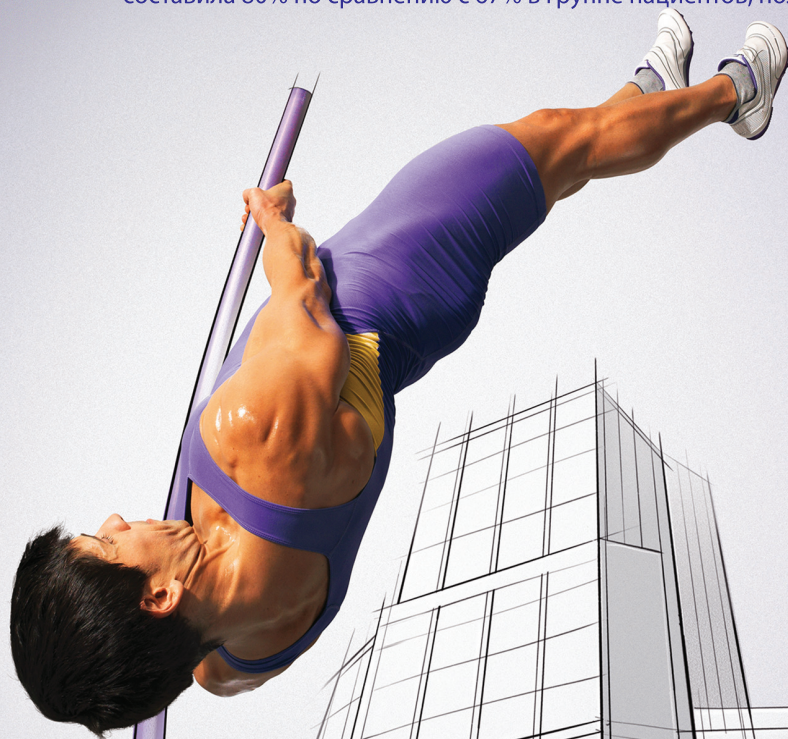
Литература

1. Corso A. An update of the APEX study. *Haematologica reports*, 2006; 2(5):2
2. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i45—i47, 2005. doi:10.1093/annonc/mdi818.
3. http://zakupki.gov.ru/pgz/public/action/orders/info/order_document_list_info/show?notificationId=6546305.
4. Jesús F. San Miguel, Rudolf Schlag, Nuriet K. Khuageva et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.
5. Moreau P, Pylypenko H., Grosicki S., et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 431-40.
6. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J., Singhal S. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *The SUMMIT trial. The New England Journal of Medicine* 2003; 348:2609-2617.
7. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *The APEX trial. N Engl J Med* 2005, 352:2487-98.
8. Белоусов Д.Ю., Куликов А.В., Бекетов А.С., Колбин А.С. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения Велкейда® и Ревлимида для лечения больных множественной миеломой во второй линии терапии. // Практическая фармакоэкономика: онкология, Раздел I. Москва-2011 г., под редакцией Ягудиной Р.И.
9. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 19.08.2013).
10. Диагностика и лечение множественной миеломы. Рекомендации Британского форума по множественной миеломе и Скандинавской исследовательской группы по множественной миеломе, 2005 г.
11. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. — 928с.
12. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002.
13. Прейскурант Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги с 01.01.2013 г.
14. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством профессора И.В. Поддубной, профессора В.Г. Савченко / М.: Медиа Медика, 2013. — 104 с.: ил.
15. Стандарт специализированной медицинской помощи при резистентном и рецидивирующем течении множественной миеломы и других злокачественных плазмоклеточных новообразований, утверждён приказом МЗ РФ от 24 декабря 2012 г., № 1458н, зарегистрирован в Министерстве юстиции РФ №28494 от «24» мая 2013.
16. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований.// Фармакоэкономика. 2009; №4: с.10-13.

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ДОСТИЖЕНИЕ НОВЫХ ВЫСОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ

У пациентов впервые выявленной множественной миеломой добавление препарата ВЕЛКЕЙД® к терапии мелфалан+преднизолон достоверно увеличивает 5-летнюю общую выживаемость - 46% по сравнению с 34,4% при использовании только комбинации мелфалан+преднизолон ($p < 0,001$).¹

Применение препарата ВЕЛКЕЙД® увеличивает выживаемость у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой: 1-летняя выживаемость пациентов, получавших ВЕЛКЕЙД®, составила 80% по сравнению с 67% в группе пациентов, получавших дексаметазон ($p < 0,001$).²




ВЕЛКЕЙД®
(бортезомиб)
ВПЕРЕД К ЖИЗНИ

ID: PHRU/VEL/1212/0014

Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению РУ № ЛС-000654 от 06.08.2010

По всем вопросам, связанным с применением препарата, обращаться по адресу:

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д.17, корп.2, тел. 8 (495) 755-83-57, факс 8 (495) 755-83-58;

Бесплатный номер для России 8-800-700-88-10 www.janssencilag.ru

1. San Miguel JF et al. J Clin Oncol. 2012 Dec 10. [Epub ahead of print]

2. Richardson PG, Blood. 2007;110(10):3557-60.

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **johnson-johnson**

Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов протеазы вируса гепатита С

Белоусов Ю.Б.¹, Зырянов С.К.¹, Белоусов Д.Ю.², Афанасьева Е.В.²

1 — кафедра клинической фармакологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва

2 — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Введение

Вирус гепатита С (ВГС) был открыт более двадцати лет назад. В настоящее время очевидны серьёзные проблемы, связанные с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм (до 80%) [1], длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях (цирроз печени (ЦП)) и ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2, 3]. ВГС является причиной приблизительно 40% случаев терминальных стадий ЦП, 60% случаев ГЦК и 30% трансплантации печени в развитых странах мира [4].

По данным ЦНИИ эпидемиологии, за весь период официальной регистрации инфекции в РФ было выявлено суммарно более 500 тыс. больных хроническим гепатитом С (ХГС) и 1,8 млн. носителей вируса гепатита С [5], у большинства которых при углублённом обследовании подтверждается диагноз ХГС. Более половины больных имеют ВГС генотипа 1, наиболее тяжело поддающийся лечению.

В недавно опубликованном исследовании бремени гепатита С (ГС) в РФ было показано, что экономический ущерб от заболевания в 2010 году составил более 48 млрд. руб., или 0,11% внутреннего валового продукта (ВВП). При этом большая часть медицинских затрат и социальных потерь связана с осложнениями ГС (декомпенсированный ЦП, ГЦК). Ежегодные прямые медицинские затраты в расчёте на больного существенно возрастают по мере прогрессирования заболевания — от 27 263 руб. на пациента с фиброзом 2—3 степени по классификации METAVIR до 210 292 руб. на пациента с декомпенсированным ЦП. Помимо медицинских затрат, государство несёт значительные потери по причине инвалидизации больных ЦП и ГЦК в исходе ХГС

(выплаты социальных пособий по инвалидности) и недополученного ВВП, которые в 2010 г. составили в этой группе больных более 480 тыс. руб. на 1 человека [6].

Своевременно начатая противовирусная терапия (ПВТ) ХГС предупреждает развитие тяжёлых поражений печени у пациентов [7]. Критерием эффективности ПВТ у больных ХГС является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), который характеризуется неопределяемым уровнем РНК ВГС в плазме на протяжении 24-х недель после завершения терапии [7]. У пациентов с формированием УВО фиброз печени не прогрессирует, а риск развития ГЦК значительно снижается [8—16]. До недавнего времени рекомендуемое стандартное лечение ХГС, вызванного ВГС генотипа 1, состояло из 48-недельного курса пегинтерферона альфа и рибавирина (ПР48). Однако, низкие показатели эффективности у ранее не леченых и, особенно, у потерпевших неудачу на ПВТ пациентов, диктовали необходимость в поиске более эффективных методов лечения [17, 18]. Самым драматичным образом ситуация складывалась для пациентов с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) и компенсированным ЦП (класс А по классификации Чайлда—Пью), у которых ещё можно предотвратить прогрессирование заболевания до более тяжёлых стадий, но эффективность традиционного лечения не превышала 23,6% по критерию достижения УВО [19].

В 2011 году Управлением по контролю над продуктами и лекарствами в США и Европейской службой по надзору в сфере лекарственных средств, а в РФ в течение последующих двух лет были одобрены и стали доступными для лечения ХГС, вызванного ВГС генотипа 1, в комбинации с пегилированными интерферонами и рибавирином два пероральных

ингибитора протеазы ВГС NS3 / 4А — теллапревир (Т) и боцепревир (Б). Уровни УВО при использовании обоих препаратов в тройной терапии (ТТ) существенно превосходят показатели двойной терапии (ДТ) и достигают в отдельных группах пациентов 95%, а в среднем составляют 70% [20—29]. На данный момент прямые сравнительные клинические исследования двух режимов ТТ отсутствуют.

В развитых странах мира комбинация пегилированного интерферона и рибавирина с ингибиторами протеазы ВГС является стандартом лечения больных ХГС, инфицированных, ВГС генотипа 1, с выраженным фиброзом печени и ЦП в стадии компенсации [30—32]. Российские рекомендации по лечению ХГС определяют этой группе пациентов незамедлительное начало ПВТ [33]. Первоочередной выбор именно этих категорий пациентов обусловлен нарастанием у них скорости развития тяжёлых поражений печени по сравнению с пациентами со стадиями фиброза F0-2 по METAVIR [34—37]. Своевременно начатое у них лечение позволит предотвратить развитие декомпенсированного ЦП и снизить риск развития ГЦК, что позволит сократить уровень инвалидности и преждевременной смертности у больных с ХГС.

Существование нескольких альтернативных подходов к терапии определяет необходимость всесторонней оценки каждого, в том числе, с экономической точки зрения, особенно при принятии решений в сфере общественного здравоохранения с целью эффективного использования бюджетных средств.

Цель исследования

Целью настоящего исследования была фармакоэкономическая оценка применения теллапревира и боцепревир в различных схемах ТТ больных ХГС, инфицированных, ВГС генотипа 1, с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) или ЦП в стадии компенсации (класс А по Чайлду—Пью), ранее не получавших ПВТ, а также у пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ.

Материалы и методы исследования

Схемы терапии и оценка эффективности.

В данном разделе будут подробно описаны сравниваемые схемы ТТ с применением теллапревира и боцепревир отдельно для больных с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) (далее — пациенты с F3) и ЦП в стадии компенсации (класс А по Чайлду—Пью) (далее — пациенты с F4). Все характеристики схем терапии, их эффективности, а, где необходимо, допущения для пациентов, ранее не получавших терапию, для схем ТТ с применением теллапревира основаны на результатах исследований ADVANCE [22], ILLUMINATE [38], а для схем ТТ с применением боцепревир — на результатах исследования SPRINT-2 [27]. Аналогичные характеристики для пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ для схем ТТ с применением теллапревира основаны на результатах исследования REALIZE [25], а для схем ТТ с применением боцепревир — на результатах исследования RESPOND-2 [28]. Также для всех схем принимались во внимание данные Европейской службы по надзору в сфере лекарственных средств [31, 32]. В случаях, где это было возможно, использованы данные исследований непосредственно характеризующие выбранные группы. В остальных случаях сделаны допущения о применимости характеристик всей популяции больных в исследованиях к выбранным субпопуляциям пациентов.

Пациенты с F3. В табл. 1 представлены схемы терапии у пациентов, ранее не получавших ПВТ, и пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ.

В исследованиях нет данных о долях больных, у которых могут быть сокращены сроки лечения, в выбранных нами для анализа субгруппах, поэтому использованы значения, характеризующие всю популяцию больных в исследованиях (доли больных с ранним вирусологическим ответом по критериям исследований).

Таблица 1

Пациенты с F3. Схемы терапии и их эффективность

Тип пациентов	Схемы терапии	Доля пациентов на схеме, %	Эффективность по критерию УВО, %	Источник (доля пациентов на схеме / эффективность)
Ранее не леченные	T12 + ПР24	62	74	[22], [38] / [32, 38]
Ранее не леченные	T12 + ПР48	38		
Ранее не леченные	B24 + ПР28	44	50	[27] / [39]
Ранее не леченные	B24 + ПР48	56		
Пациенты с рецидивом	T12 + ПР24	66	86	[25] / [32]
Пациенты с рецидивом	T12 + ПР48	34		
Пациенты с рецидивом	B32 + ПР36	46	72	[28] / [28]
Пациенты с рецидивом	B32 + ПР48	54		

Данные по эффективности схем ТТ с телпревиром получены для больных, ранее не получавших терапию, на основании данных исследования ILLUMINATE, а для больных с рецидивом после предыдущей ДТ — на основании данных исследования REALIZE без учёта больных с 4-х недельным вводным периодом.

Данные по эффективности схем ТТ с боцепревиром получены для больных, ранее не получавших терапию, на основании данных исследования SPRINT-2 в редакции отчета Европейской службы по надзору в сфере лекарственных средств [39], а для больных с рецидивом после предыдущей ДТ — на основании консервативного допущения, что эффективность для всех больных в исследовании RESPOND-2 будет такой же, как и для больных с F3.

Пациенты с F4. В табл. 2 представлены схемы терапии у пациентов, ранее не получавших ПВТ, и пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ.

В соответствии с результатами всех исследований сокращение курсов терапии у данной категории больных нецелесообразно вне зависимости от достижения раннего или продлённого вирусологического ответов [22, 25, 28, 38].

Данные по эффективности схем ТТ с телпревиром получены для больных, ранее не получавших терапию, на основании данных исследования ILLUMINATE, а для больных с рецидивом после предыдущей ДТ — на основании данных исследования REALIZE без учёта больных с 4-х недельным вводным периодом.

Данные по эффективности схем ТТ с боцепревиром получены для больных, ранее не получавших терапию, на основании данных исследования SPRINT-2 в группе больных с продолжительностью терапии боцепревиром 44 недели [39], а для больных с рецидивом после предыдущей ДТ — на основании консервативного допущения, что эффективность для объединённой группы больных с F3 и F4 в исследовании RESPOND-2 будет такой же, как и для больных с F4 [40].

При проведении фармакоэкономического анализа был использован анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis / CEA) [41]. При расчёте затрат учитывались только прямые медицинские затраты на ПВТ. В качестве параметра эффективности

использовалось количество пациентов, достигших УВО. Рассчитаны значения затрат на достижение УВО в расчёте на 1 пациента, а также коэффициент приращения затрат (incremental cost-effectiveness ratio / ICER) по следующей формуле:

$$ICER = (DC_1 - DC_2) \div (Ef_1 - Ef_2),$$

где DC_1 и DC_2 — стоимость курса терапии;
 Ef_1 и Ef_2 — эффективность каждой стратегии в достижении УВО.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, побочных эффектов терапии и результатов не производилось, т.к. временной горизонт анализа не превышал 12 месяцев [42].

Все расчёты выполнены в ценах 2013 г.

Для наглядности представления результатов анализ проводился в расчёте на 100 человек в каждой из сравниваемых групп.

При расчётах использованы цены препаратов по данным Государственного реестра предельных отпускных цен по состоянию на 20.10.2013 с учётом НДС (10%) и предельной оптовой надбавки по г. Москва (10%). Цена препарата телпревир рассчитана как средневзвешенная с учётом результатов конкурсных торгов, проведённых в 7 регионах РФ в период с 25.03.2013 г. по 20.10.2013 г. Цена препарата боцепревир основана на результатах единственных конкурсных торгов, проведённых к моменту написания статьи, состоявшихся 04.10.2013 в Самарской области. При определении суточных и недельных доз пегилированных интерферонов и рибавирина расчеты велись из среднего веса пациента 80 кг и учитывали российские рекомендации — доза ПегИнтрона определяется из расчёта 1,5 мг на 1 кг массы тела/нед. Доза рибавирина также зависит от массы тела: менее 65 кг — 800 мг/сут, 65—85 кг — 1000 мг/сут, 86—105 кг — 1200 мг/сут, более 105 кг — 1400 мг/сут. Доза Пегасиса является фиксированной — 180 мкг/нед. При этом доза рибавирина составляет 1000 мг/сут для пациентов с массой тела до 75 кг и 1200 мг/сут при её величине более 75 кг. Суточная доза телпревира — 2 250 мг, боцепревир — 2 400 мг [24].

Таблица 2

Пациенты с F4. Схемы терапии и их эффективность

Тип пациентов	Схемы терапии	Доля пациентов на схеме, %	Эффективность по критерию УВО, %	Источник (доля пациентов на схеме / эффективность)
Ранее не леченные	T12 + ПР48	100	51	[22], [38] / [32, 38]
Ранее не леченные	B44 + ПР48	100	42	[27] / [39]
Пациенты с рецидивом	T12 + ПР48	100	82	[25] / [32]
Пациенты с рецидивом	B44 + ПР48	100	65	[28] / [40]

В табл. 3 представлены цены на лекарственные препараты. Формы выпуска пегилированных интерферонов выбраны в соответствии с дозами в российских рекомендациях и выбранной массой тела больных. Пегилированные интерфероны представлены на российском рынке только оригинальными препаратами, что определило однозначность представленных производителей. Препараты рибавирина в Государственном реестре цен представлены четырьмя фирмами-производителями во множестве форм выпуска. Цены в расчёте на таблетку 200 мг варьируются в широком диапазоне от 9,9 руб. до 82 руб. без НДС. В исследовании используется цена препарата Ребетол («Шеринг-Плау Продактс», Пуэрто-Рико).

В табл. 4 приведены стоимости курсов терапии. При расчётах делалось допущение, что доли схем с Пегасисом и ПегИнтроном на рынке одинаковы и использовалась средняя стоимость двух схем.

Результаты исследования

В табл. 5 представлены результаты исследования группы пациентов с F3, как ранее не получавших ПВТ, так и пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ в предположении, что в каждой из

сравнимых альтернативных схем терапии находится по 100 пациентов.

В табл. 6 представлены результаты исследования группы пациентов с F4, как ранее не получавших ПВТ, так и пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ в предположении, что в каждой из сравнимых альтернативных схем терапии находится по 100 пациентов.

Результаты фармакоэкономического анализа убедительно свидетельствуют, что как у ранее не получавших ПВТ больных ХГС, инфицированных ВГС генотипа 1, с фиброзом печени F3 и ЦП класса А по Чайлду—Пью, так и у больных с рецидивом после предыдущего курса ДТ использование ТТ с теллапревиром экономически более выгодно по сравнению с применением боцепревира в составе ТТ. Во всех случаях ТТ с теллапревиром стоимость достижения одного случая УВО ниже, чем в схемах ТТ с боцепревиром. Более того, если у пациентов с F3 общая стоимость терапии когорты из 100 пациентов несколько выше с применением в схемах ТТ теллапревира и стоимость дополнительного случая УВО составляет для ранее не леченых пациентов 2,23 млн. руб., а для пациентов с рецидивом — 1,48 млн. руб., то для пациентов с F4 и суммарная стоимость терапии такой

Таблица 3

Цены на лекарственные препараты

Форма и дозировка препарата	Производитель	Предельная цена оптового звена с НДС (Москва), руб.
Пегасис 180 Ед №1	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария	10 567,32
Пегинтрон 120 Ед №1	Шеринг-Плау Лтд, Сингапур Бранч	11 852,12
Рибавирин 200 мг (1 таб.)	Шеринг-Плау Продактс, Пуэрто-Рико	38,90
Теллапревир 2250 мг (6 таб.)	Янссен-Силаг С.п.А., Италия	17 156,30
Боцепревир 2400 мг (12 таб.)	Schering-Plough Labo N.V., Бельгия	4 926,43

Таблица 4

Стоимость курсов терапии

Схема терапии	Продолжительность курса терапии, нед.	Стоимость курса терапии, руб.
Теллапревир 2250 мг/сут.	12	1 441 129
Боцепревир 2400 мг/сут.	24	827 640
Боцепревир 2400 мг/сут.	32	1 103 520
Боцепревир 2400 мг/сут.	44	1 517 340
Пегасис 180 Ед./нед.+ Рибавирин 1200 мг/сут.	24	292 827
Пегасис 180 Ед./нед. + Рибавирин 1200 мг/сут.	48	585 654
Пегинтрон 120 Ед./нед. + Рибавирин 1000 мг/сут.	24	317 127
Пегинтрон 120 Ед./нед. + Рибавирин 1000 мг/сут.	48	634 254
Пег. интерферон + Рибавирин	24	304 977
Пег. интерферон + Рибавирин	28	355 807
Пег. интерферон + Рибавирин	36	457 466
Пег. интерферон + Рибавирин	48	609 954

Таблица 5

Пациенты с F3. Результаты фармакоэкономической оценки схем ТТ с применением теллапревира и боцепревира в расчёте на 100 пациентов

Тип пациентов	Схемы терапии	Стоимость простой схемы, руб.	Число пациентов на схеме, чел.	Стоимость схемы терапии на группу, млн. руб.	Эффективность по критерию УВО, %	Стоимость достижения одного случая УВО, млн. руб.
Ранее не леченные	T12 + ПР24	1 746 106	62	186,20	74	2,52
Ранее не леченные	T12 + ПР48	2 051 083	38			
Ранее не леченные	B24 + ПР28	1 183 447	44	132,58	50	2,65
Ранее не леченные	B24 + ПР48	1 437 594	56			
Пациенты с рецидивом	T12 + ПР24	1 746 106	66	184,98	86	2,15
Пациенты с рецидивом	T12 + ПР48	2 051 083	34			
Пациенты с рецидивом	B32 + ПР36	1 560 986	46	164,33	72	2,28
Пациенты с рецидивом	B32 + ПР48	1 713 474	54			

Таблица 6

Пациенты с F4. Результаты фармакоэкономической оценки схем ТТ с применением теллапревира и боцепревира в расчёте на 100 пациентов

Тип пациентов	Схемы терапии	Число пациентов на схеме, чел.	Стоимость схемы терапии, млн. руб.	Эффективность по критерию УВО, %	Стоимость достижения одного случая УВО, млн. руб.
Ранее не леченные	T12 + ПР48	100	205,11	51	4,02
Ранее не леченные	B44 + ПР48	100	212,73	42	5,06
Пациенты с рецидивом	T12 + ПР48	100	205,11	82	2,50
Пациенты с рецидивом	B44 + ПР48	100	212,73	65	3,27

же когорты ниже в схемах ТТ с теллапревиром, что и подчеркивается отрицательными коэффициентами приращения стоимости достижения одного дополнительного случая УВО, которые составляют (- 0,85) млн. руб. для ранее не леченных пациентов и (- 0,45) млн. руб. для пациентов с рецидивом.

Обсуждение и заключение

Принятие решений, основанных на доказательной медицине, требует сравнения всех соответствующих конкурирующих вмешательств. При отсутствии рандомизированных прямых сравнительных клинических исследований, включающих интересные схемы терапии, не прямые сравнения вариантов лечения предоставляют полезные данные для выбора наилучшего метода лечения.

В настоящий момент отсутствуют прямые сравнительные клинические исследования схем ТТ на основе теллапревира и боцепревира у пациентов с ХГС, инфицированных ВГС генотипа 1. Поэтому данное фармакоэкономическое исследование основано на не прямом сравнении применения препаратов теллапревир и боцепревир в схемах ТТ. Трудность данного

исследования заключалась в том, что для препарата боцепревир недостаточно данных для оценки его эффективности отдельно в каждой из выбранных нами для сравнения групп пациентов. При оценке эффективности ТТ с боцепревиrom нами применялся консервативный подход, который состоял в перенесении данных об эффективности в общей группе пациентов на более узкую группу с более выраженным поражением печени. Это приводило к завышению эффективности препарата боцепревир, так как в исследованиях показано, что с возрастанием тяжести поражения печени эффективность ПВТ неуклонно снижается [19, 22, 24, 25, 27-29]. Данный факт очевидно свидетельствует о надёжности полученных результатов фармакоэкономических преимуществ применения теллапревира в ТТ по сравнению с боцепревиrom у пациентов с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) или ЦП в стадии компенсации (класс А по Чайлду—Пью), ранее не получавших ПВТ, а также у пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ.

В заключении хотелось бы наглядно продемонстрировать, как можно использовать результаты данного фармакоэкономического исследования в реальной клинической практике при принятии реше-

ния о выделении средств бюджетов любого уровня на закупку ингибиторов протеазы ВГС в рамках программ по лечению ХГС.

При проведении анализа, будем исходить из фиксированного бюджета, выделенного на закупку ТТ, равного 50 млн руб. Расчёты показывают, что при фиксированном бюджете 50 млн. руб. применение ТТ с теллапревиром у пациентов с F3 позволит вылечить 20 пациентов против 19 при применении ТТ с боцепревиром у ранее не леченых, и 23 против 22 — у

пациентов с рецидивом. При таком же бюджете и лечении пациентов с F4 применение теллапревира в схемах ТТ позволит вылечить 12 пациентов против 10 при применении боцепревиром у ранее не леченых пациентов и 20 против 15 — у пациентов с рецидивом (рис. 1 и 2). На рисунках также видно, что число не вылеченных пациентов при фиксированном бюджете больше при применении схем ТТ с боцепревиром.

В табл. 7 и 8 показано количество пациентов, которых нужно пролечить, бюджет, который нужно

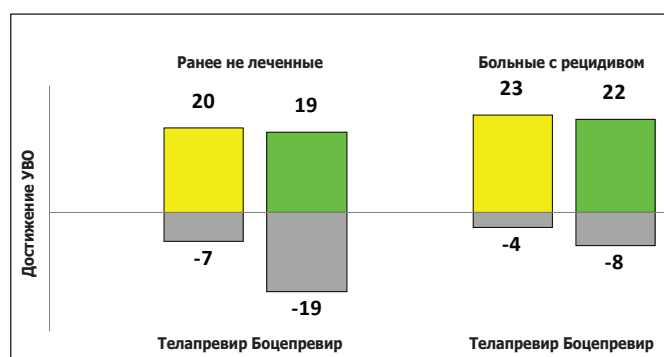


Рис. 1. Пациенты F3 по METAVIR достигшие УВО (излеченные), не достигшие УВО (не излеченные — «-») с фиксированным бюджетом 50 млн. руб.

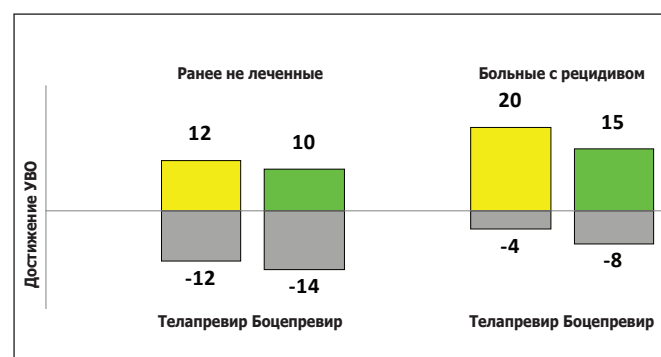


Рис. 2. Пациенты с ЦП в стадии компенсации (класс А по Чайлд-Пью) достигшие УВО (излеченные), не достигшие УВО (не излеченные — «-») с фиксированным бюджетом 50 млн. руб.

Таблица 7

Пациенты с F3. Результаты оценки схем ТТ с применением теллапревира и боцепревиром в расчёте на 100 вылеченных пациентов

Тип пациентов	Схемы терапии	Число пациентов, необходимое пролечить на схеме, чел.	Бюджет программы млн. руб.	Число вылеченных / не вылеченных пациентов, чел.
Ранее не леченные	ТТ с применением теллапревира	135	251,37	100 / 35
Ранее не леченные	ТТ с применением боцепревиром	200	265,16	100 / 100
Пациенты с рецидивом	ТТ с применением теллапревира	116	214,58	100 / 16
Пациенты с рецидивом	ТТ с применением боцепревиром	139	228,42	100 / 39

Таблица 8

Пациенты с F4. Результаты оценки схем ТТ с применением теллапревира и боцепревиром в расчёте на 100 вылеченных пациентов

Тип пациентов	Схемы терапии	Число пациентов, необходимое пролечить на схеме, чел.	Бюджет программы млн. руб.	Число вылеченных / не вылеченных пациентов, чел.
Ранее не леченные	ТТ с применением теллапревира	196	402,02	100 / 96
Ранее не леченные	ТТ с применением боцепревиром	238	506,40	100 / 138
Пациенты с рецидивом	ТТ с применением теллапревира	122	250,23	100 / 22
Пациенты с рецидивом	ТТ с применением боцепревиром	154	327,60	100 / 54

затратить, и число вылеченных и не вылеченных пациентов в выбранных нами группах пациентов при постановке задачи вылечить одинаковое количество пациентов с применением ТТ с теллапревиром и боцепревиром. Результаты свидетельствуют, что при такой постановке задачи при любых условиях бюджет на терапию пациентов обозначенных групп больных с применением ТТ с теллапревиром будет меньше, чем с боцепревиром.

При фиксированном бюджете применение ТТ с теллапревиром, по сравнению с боцепревиром позволит вылечить дополнительное количество пациентов. Остановка прогрессирования заболевания у большего количества пациентов позволит в перспективе дополнительно снизить затраты системы здравоохранения и потери общества за счёт снижения частоты развития декомпенсированного ЦП и ГЦК, а следовательно, предотвращения потери трудоспособности и преждевременной смерти больных ХГС.

Выводы

Таким образом, ТТ с теллапревиром является фармакоэкономически более выгодной по сравнению с ТТ с боцепревиром у больных ХГС, инфицированных, ВГС генотипа 1, с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) или ЦП в стадии компенсации (класс А по Чайлду—Пью), ранее не получавших ПВТ, а также у пациентов с рецидивом после предыдущего курса ДТ. Стоимость достижения одного случая УВО ниже во всех изучаемых группах больных при применении ТТ с теллапревиром, по сравнению с боцепревиром. В реальной практике данные фармакоэкономические преимущества будут выражаться в большем количестве вылеченных пациентов при условии фиксированного бюджета, а при требовании эффективно пролечить одинаковое количество пациентов — в меньшем бюджете на программы с ТТ с теллапревиром, чем с боцепревиром.

Литература

1. Cohen J. The scientific challenge of hepatitis C virus. // *Science*. 1999. V. 285. P. 26 — 30.
2. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. // *Int J Cancer*. 1998, 75 (3): 347—354.
3. Zein N.N. The epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. // *Cleve Clin J Med*. 2003, 70, Suppl 4, S2:S6.
4. Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, et al. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. // *BMC Public Health* 2009;9:34.
5. Пименов Н.Н. Чуланов В.П. Комарова С.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012. № 3. С. 4 — 10.
6. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Шутько С.А., Козина А.Н., Сафиуллина Н.Х., Федосеева Н.В., Белый П.А., Луговских Е.А., Огарев В.В., Рахманова А.Г., Хубутия М.Ш., Якушечкина Н.А., Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Чесноков Е.В. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации. // *«Эпидемиология и Вакцинопрофилактика»*. 2013. № 2 (69). С. 18—33.
7. Poynard T, Yuen M.F, Ratziu V, et al. Viral hepatitis C. // *Lancet* 2003;362:2095-100.
8. Bruno S, Battezzati P.M., Bellati G. et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. // *J Hepatol*. 2001; 34: 748—755.
9. Duchatelle V, Marcellin P, Giostra E. et al. Changes in liver fibrosis at the end of alpha interferon therapy and 6 to 18 months later in patients with chronic hepatitis C: quantitative assessment by a morphometric method. // *J Hepatol*. 1998; 29: 20—28.
10. Veldt B.J., Saracco G., Boyer N. et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. // *Gut*. 2004; 53: 1504—1508.
11. Buti M., Esteban R. Long-term outcome after interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. // *Ann Hepatol*. 2007; 6: 267—269.
12. Reddy K.R., Govindarajan S., Marcellin P. et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: baseline host and viral characteristics and influence on response to therapy with peginterferon alpha-2a plus ribavirin. // *J Viral Hepat*. 2008. 15: 129—136.
13. Yasushi Shiratori et al. Histologic Improvement of Fibrosis in patients with Hepatitis C Who Have Sustained Response to Interferon Therapy. // *Annals of internal Medicine*. 2000. V. 132 (7), 517—524.
14. Pradat P, Voirin N, Tillmann H. L. et al. Progression to cirrhosis in hepatitis C persons: an age-dependent process. // *Liver Int*. 2007; 27: 335—339.
15. Pradat P, Tillmann H. L., Sauleda S., Braconier J. H., Saracco G. et al. Longterm follow-up of the hepatitis C HENCORE cohort: response to therapy and occurrence of liver-related complications. // *J Viral Hepat*. 2007, 14 (8): 556—563.
16. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M., Bollani S., Benvegna L. et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. // *Hepatology*. 2007, 45 (3): 579—587.
17. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. // *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
18. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. // *Lancet* 2001;358:958-65.
19. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L., Muir A.J., Galler G.W. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. // *N Engl J Med*. 2009, 361 (6): 580—593.
20. McHutchison J.G., Everson G.T., Gordon S.C., et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. // *N Engl J Med* 2009;360:1827-38.
21. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. // *N Engl J Med* 2009;360:1839-50.
22. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. // *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
23. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H., et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-24.

24. *McHutchison J.G., Manns M.P., Muir A.J., et al.* Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. // *N Engl J Med* 2010;362:1292-303.
25. *Zeuzem S., Andreone P., Pol S., et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. // *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
26. *Kwo P.Y., Lawitz E.J., McCone J., et al.* Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an openlabel, randomised, multicentre phase 2 trial. // *Lancet* 2010;376:705-16.
27. *Poordad F., McCone Jr.J., Bacon B.R., et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. // *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
28. *Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E., et al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. // *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
29. *Flamm S., Lawitz E., Jacobson I., et al.* High Sustained Virologic Responses (SVR) Among Genotype 1 Previous Non-responders and Relapsers to Peginterferon/Ribavirin when Re-treated With Boceprevir (BOC) Plus Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin; EASL Poster Presentation. 2011.
30. FDA. Antiviral Drugs Advisory Committee. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committees/meeting%20materials/drugs/antiviraldrugsadvisorycommittee/UCM252562.pdf>. accessed December 6, 2011.
31. Boceprevir (Victrelis). European Medicines Agency. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human_med_001464.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed November 11, 2011.
32. Telaprevir (Incivo). European Medicines Agency. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed November 11, 2011.
33. *Ивашкин В.Т., Юцук Н.Д., Маевская М.В. и др.* Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. // *РЖГТК* 2013; 23 (2): 41—70.
34. *Grishchenko M., Grieve R.D., Sweeting M.J. et al.* Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. // *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 2009; 25: 171—180.
35. *Shepherd J.* Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: A systematic review and economic evaluation. // *Health Technology Assessment*. 2007. 11 (11): iii-106.
36. *Wright M., Grieve R., Roberts J. et al.* Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. // *Health Technol. Assess.* 2006; 10: 1—113, iii.
37. *Bennett W.G., Inoue Y., Beck J.R. et al.* Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2 b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. // *Ann. Intern. Med.* 1997; 127: 855—865.
38. *Kenneth E. Sherman, Steven L. Flamm, Nezam H. Afdhal, David R. Nelson, Mark S. Sulkowski, Gregory T. Everson, Michael W. Fried, Michael Adler, Hendrik W. Reesink, Marie Martin, Abdul J. Sankoh, Nathalie Adda, Robert S. Kauffman, Shelley George, Christopher I. Wright, and Fred Poordad for the ILLUMINATE Study Team* Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection. // *N Engl J Med*. 2011; 365: 1014—1024.
39. Boceprevir (Victrelis). European Medicines Agency. Assessment report. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf
40. *Bruno S., et al.* Boceprevir in addition to standard of care enhanced SVR in hepatitis C virus (HCV) genotype-1 with advanced fibrosis / cirrhosis: subgroup analysis of SPRINT-2 and RESPOND-2 studies. // *J Hepatol* 2011;54(Suppl. 1):S4.
41. Приложение к приказу МЗ РФ № 163 от 27.05.2002 «Отраслевой стандарт. Система стандартизации в здравоохранении РФ. Клинико-экономические исследования. Общие положения».
42. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г.* Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.

ИНСИВО
теллапревир

Для пациентов с хроническим гепатитом С,
вызванным вирусом генотипа 1

ИНСИВО: СИЛА СВОБОДЫ

- Тройная терапия с ИНСИВО приводит к быстрому и выраженному снижению вирусной нагрузки¹
- Тройная терапия с ИНСИВО обеспечивает более высокую частоту излечения, чем двойная терапия с ПЕГ-ИФН/РБВ у всех категорий пациентов, вне зависимости от предшествующего ответа на терапию: до 79% ранее не леченных пациентов и до 84% пациентов, прежде не ответивших на терапию³⁻⁴
- ИНСИВО в составе тройной терапии назначается фиксированно 12 недель у всех категорий пациентов²
- Тройная схема терапии с ИНСИВО позволяет сократить общую продолжительность лечения до 24 недель у большинства пациентов²⁻³
- Тройная схема терапии с включением ИНСИВО высокоэффективна даже у пациентов со значимыми стадиями фиброза, включая компенсированный цирроз: до 71% пациентов с циррозом достигают УВО
- ИНСИВО имеет хорошо изученный профиль безопасности⁵⁻⁶



Перед назначением внимательно прочитайте инструкцию по применению препарата ИНСИВО

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614 Москва, ул. Крылатская, д. 17, к. 2

тел.: 8(495)755-83-57, факс: 8(495)755-83-58

Бесплатный номер для России 8-800-700-88-10

www.janssencilag.ru

1. INCIVO® EU SPC

2. Инструкция по медицинскому применению препарата ИНСИВО.

3. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. ADVANCE Study Team. N Engl J Med 2011; 364(25): 2405-2416.

4. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. REALIZE Study Team. N Engl J Med 2011; 364(25): 2417-2428.

5. Sulkowski MS, et al. J Hepatol 2011; 54 (Suppl. 1): S195.

6. Roberts S, et al. Poster 1368 presented at the 62nd Annual Meeting for the American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, CA, USA, November 4-8 2011

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johnson & Johnson**

Номер рег. удост.: ЛП-001931
PHRU/INC/0113/0032

Оценка эффективности затрат на терапию второй линии неоперабельного немелкоклеточного рака лёгкого гефитинибом

Рудакова А.В.¹, Проценко С.А.²

¹ — Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

² — НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург

Реферат

Терапия немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) — весьма сложная клиническая проблема. Выявление оптимального варианта терапии требует не только анализа данных по клинической эффективности, но и оценки эффективности затрат на применяемые лекарственные средства.

Цель исследования: оценка эффективности затрат на гефитиниб у пациентов с НМРЛ при неэффективности химиотерапии первой линии.

Методы. Использовано моделирование на основе результатов клинических исследований. Учитывались только прямые медицинские затраты. Затраты на сравниваемые лекарственные средства соответствовали результатам аукционов за 01.08.2012–01.06.2013 гг. (база данных «Курсор»). Затраты на коррекцию побочных эффектов, потребовавших госпитализации, соответствовали тарифам ОМС по Санкт-Петербургу на 2013 г.

Результаты. Анализ на основе результатов исследования INTEREST показал, что у пациентов с НМРЛ при неэффективности химиотерапии первой линии гефитиниб по сравнению с оригинальным доцетакселом увеличивает продолжительность жизни с учетом качества на 0,013 QALY при одновременной экономии 8,27 тыс. руб. в расчёте на 1 пациента. Затраты в расчёте на 1 мес. без прогрессирования составляют при этом 84,39 и 81,08 тыс. руб. при терапии доцетакселом и гефитинибом, соответственно.

Что касается сравнения гефитиниба и пеметрекседа, средневзвешенная стоимость 1 цикла (21 день) пеметрекседа в 1,9 раза превышает стоимость терапии гефитинибом в течение того же периода времени с учетом возможности использования остатков раствора пеметрекседа во флаконе после введения и в 2,2 раза — без учета этого фактора. При этом увели-

чение продолжительности жизни при терапии гефитинибом по сравнению пеметрекседом составляет в среднем 0,5 года и 0,226 QALY. В связи с увеличением продолжительности жизни без прогрессирования, при терапии гефитинибом затраты на терапию увеличиваются на 277,43 тыс. руб. по сравнению с пеметрекседом с учётом возможности использования остатков раствора пеметрекседа во флаконе после введения и на 197,86 тыс. руб. — без учёта этого фактора. Коэффициент эффективности дополнительных затрат на гефитиниб составляет 554,87 тыс. руб./дополнительный год жизни и 1230,31 тыс. руб./QALY с учетом возможности использования остатков раствора пеметрекседа во флаконе и 395,72 тыс. руб./дополнительный год жизни и 877,43 тыс. руб./QALY без учета этого фактора. Затраты в расчёте на 1 мес. без прогрессирования при терапии гефитинибом в 1,9–2,2 раза меньше, чем при терапии пеметрекседом.

При сопоставимой клинической эффективности и переносимости эрлотиниба и гефитиниба у пациентов с НМРЛ после неэффективности первой линии химиотерапии, терапия гефитинибом позволяет снизить затраты на терапию в среднем на 19% по сравнению с эрлотинибом.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, в большинстве случаев приемлемый для бюджетного здравоохранения уровень коэффициента «затраты/эффективность» не должен превышать утроенной величины валового внутреннего продукта на душу населения. В РФ, по данным за 2012 г., эта величина составляет около 438 тыс. руб., т.е. приемлемый уровень коэффициента «затраты/эффективность» — около 1,3 млн. руб./QALY. При этом данные пороговые величины могут быть превышены в случае крайне тяжелых заболеваний с неблагоприятным прогнозом, к которым относится НМРЛ.

Выводы. Назначение гефитиниба во второй линии терапии пациентам с НМРЛ клинически и экономически оправданно по сравнению с оригинальным доцетакселом, пеметрекседом и эрлотинибом.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, терапия второй линии, гефитиниб, анализ «затраты/эффективность»

Key words: non-small-cell lung cancer, second-line therapy, gefitinib, cost-effectiveness analysis

Введение

Терапия немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) представляет серьезную проблему здравоохранения. По сравнению с другими нозологиями, успех, достигнутый за 30 лет в терапии рака лёгкого, достаточно скромнен (5-летняя выживаемость в 1975-77 гг. — 13%, в 1996-2004 гг. — 16%) [1]. В связи с этим, любое достижение в данной области весьма значимо.

Необходимо помнить о том, что инновационные лекарственные препараты характеризуются не только высокой клинической эффективностью, но и крайне высокой стоимостью, причем затраты на терапию увеличиваются более быстрыми темпами, чем ее эффективность [2]. Таким образом, каждое последующее улучшение прогноза требует все больших затрат.

Если говорить о приемлемых границах коэффициента «затраты/эффективность», в США они составляют 50-100 тыс. USD в расчёте на 1 дополнительный год жизни с учётом качества (quality-adjusted life year — QALY) [3], в Великобритании — 20-30 тыс. £/QALY [4], в Австрии — 30 тыс. €/QALY [5].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, в РФ, как и в других странах, в общем случае затраты на 1 дополнительный год жизни с учётом качества не должны превышать утроенной величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения [6]. По данным за 2012 г., величина ВВП на душу населения в РФ составляет около 438 тыс. руб. (www.gks.ru), а следовательно, допустимый верхний предел коэффициента «затраты/эффективность» — около 1,3 млн. руб./QALY.

Безусловно, эти границы не являются жесткими, и их нельзя использовать без учёта особенностей клинической ситуации [7, 17]. Так, американские онкологи считают приемлемым значительно более высокий уровень — до 300 тыс. USD/QALY [8]. Анализ, проведенный в Канаде, также показал, что предельный коэффициент «затраты/эффективность» для препаратов, расходы на которые возмещаются из бюджета, в онкологии выше, чем в других областях медицины [9].

Ранее было показано, что у пациентов с НМРЛ терапия первой линии гефитинибом является экономически оправданной в условиях российского бюджетного здравоохранения при наличии у пациентов мутации в гене EGFR [10].

Целью данного исследования являлась оценка эффективности затрат на гефитиниб у пациентов с НМРЛ при неэффективности химиотерапии первой линии.

Материал и методы

Сравнительную оценку эффективности затрат на гефитиниб и доцетаксел осуществляли на основе результатов исследования IRESSA NSCLC Trial Evaluating Response and Survival against Taxotere (INTEREST), показавшего, что при назначении во второй/третьей линии терапии гефитиниб и доцетаксел одинаково эффективны в отношении влияния на продолжительность жизни пациентов, но терапия гефитинибом характеризуется меньшей токсичностью и обеспечивает более высокое качество жизни [11].

Результаты мета-анализа 4-х рандомизированных контролируемых исследований, включавших 2257 пациентов с НМРЛ после неэффективности терапии первой линии, также показали отсутствие достоверных различий в общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при терапии гефитинибом и доцетакселом. При этом качество жизни при терапии гефитинибом было статистически достоверно выше, чем при терапии доцетакселом: относительный риск — 1,55 (1,27-1,88) при использовании для оценки Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung и 1,86 (1,43-2,42) при оценке по Trial Outcome Index [12].

В связи с отсутствием статистически значимых различий в выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, при моделировании предполагали, что время до прогрессирования и продолжительность жизни после перехода к прогрессированию не различаются в группах сравнения.

Сравнительную оценку эффективности затрат на гефитиниб и пеметрексед осуществляли на основе результатов исследования KCSG-LU08-01, показавшего, что гефитиниб обеспечивает статистически достоверное увеличение времени до прогрессирования по сравнению с пеметрекседом без снижения качества жизни (9 мес. vs 3 мес.; $p = 0,006$) [13]. Анализ проводили в двух вариантах — с учётом и без учёта возможности использования остатков раствора пеметрекседа во флаконе после введения.

Сравнительную оценку эффективности затрат на гефитиниб и эрлотиниб проводили на основе рандомизированного клинического испытания, показавшего отсутствие статистически значимых различий в общей продолжительности жизни, продолжительности жизни без прогрессирования и качестве жизни при терапии сравниваемыми препаратами пациентов с неэффективностью химиотерапии первой линии [14]. Это позволило использовать в данном случае при проведении анализа метод минимизации затрат.

Исследование проводилось с помощью моделирования. При анализе учитывали только прямые медицинские затраты. Затраты на сравниваемые лекарственные средства соответствовали средневзвешенным ценам аукционов за период 01.08.2012–01.06.2013 гг. (база данных «Курсор»). В частности, стоимость средней суточной дозы гефитиниба (Иресса, 250 мг) — 2 697,74 руб., стоимость средней суточной дозы эрлотиниба (Тарцева, 150 мг) — 3 349,16 руб., средняя стоимость 1 цикла терапии оригинальным доцетакселом (Таксотер; 75 мг/м² 1 раз в 21 день) — 55 561 руб., средняя стоимость цикла пеметрекседа (Алимта, 500 мг/м² 1 раз в 21 день) — 105 223 руб. при учёте возможности использования остатков раствора во флаконе после введения и 123 792 тыс. руб. без учёта этого фактора. Затраты на коррекцию побочных эффектов, потребовавших госпитализации, соответствовали тарифам ОМС по Санкт-Петербургу на 2013 г. [15].

Качество жизни пациентов при моделировании соответствовало зарубежным данным [16]. В частности, качество жизни до прогрессирования было принято равным 0,451 при терапии гефитинибом и эрлотинибом и 0,426 при терапии доцетакселом. В связи с тем, что в прямом сравнительном исследовании [13] было показано отсутствие различия в качестве жизни между гефитинибом и пеметрекседом, при моделировании качество жизни до прогрессирования при терапии пеметрекседом было принято равным 0,451. При прогрессировании качество жизни было принято равным 0,217, при развитии кожной сыпи — 0,4, при тошноте и нейтропении 4 степени — 0,32, при фебрильной нейтропении — 0,19 [16].

Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка эффективности затрат на гефитиниб и доцетаксел

Среднее количество циклов терапии доцетакселом в соответствии с результатами моделирования — 3,57 (43% пациентов — 3 цикла, 57% пациентов — 4 цикла). Это соответствует данным исследования INTEREST (медиана — 4 цикла, 1–24).

При расчёте затрат на коррекцию побочных эффектов учитывали наиболее значимые побочные эффекты, частота которых достоверно различалась в группах сравнения (к ним, в частности, относится частота нейтропении ^{3/4} степени тяжести — 2,2% в группе гефитиниба и 58,2% в группе доцетаксела), а также частоту применения колониестимулирующих факторов — 13,6% в группе доцетаксела и 0,1% в группе гефитиниба.

Эффективность затрат на терапию гефитинибом по сравнению с оригинальным доцетакселом у пациентов с НМРЛ представлена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что увеличение продолжительности жизни с учётом качества при терапии гефитинибом составляет 0,013 QALY. При этом терапия гефитинибом обеспечивает экономию 8,27 тыс. руб. в расчёте на 1 пациента. Таким образом, гефитиниб при средневзвешенных ценах сравниваемых препаратов является доминирующей стратегией.

Затраты в расчёте на 1 мес. до прогрессирования составляют при этом 84,39 и 81,08 тыс. руб. при терапии доцетакселом и гефитинибом, соответственно.

Результаты анализа чувствительности представлены в табл. 2.

Таблица 1

Эффективность затрат на терапию второй линии НМРЛ гефитинибом и оригинальным доцетакселом (базовый вариант)

Параметры	Доцетаксел	Гефитиниб
Стоимость препаратов на цикл (21 день) терапии, тыс. рублей	55,56	56,65
Длительность терапии (время до прогрессирования), мес.	2,5	2,5
Стоимость препаратов на курс терапии, тыс. руб.	198,43	202,33
Затраты на коррекцию побочных эффектов терапии, тыс. руб.	12,55	0,38
Суммарные затраты, тыс. руб.	210,98	202,71
Дополнительные затраты (гефитиниб vs доцетаксел), тыс. руб.		-8,27
Средняя продолжительность жизни, лет	0,650	0,650
Средняя продолжительность жизни с учётом качества, QALY	0,175	0,189
Дополнительная продолжительность жизни с учётом качества (гефитиниб vs доцетаксел), QALY		0,013
Эффективность дополнительных затрат (гефитиниб vs доцетаксел), тыс. руб./QALY		Гефитиниб доминирует*

Примечание. *Доминирование — более высокая клиническая эффективность при меньшей величине затрат

Таблица 2

Эффективность дополнительных затрат на терапию второй линии НМРЛ гефитинибом по сравнению с оригинальным доцетакселом (анализ чувствительности)

Вариант	Коэффициент эффективности дополнительных затрат на гефитиниб, тыс. руб./QALY
Базовый вариант	Гефитиниб доминирует* (экономия 8,27 тыс. руб./пациента)
Минимальная цена оригинального доцетаксела (31,09 тыс. руб./цикл), средневзвешенная цена гефитиниба	5 900,63
Максимальная цена оригинального доцетаксела (80,16 тыс. руб./цикл), средневзвешенная цена гефитиниба	Гефитиниб доминирует* (экономия 96,11 тыс. руб./пациента)
Увеличение цены доцетаксела на 25% по сравнению с базовой величиной, средневзвешенная цена гефитиниба	Гефитиниб доминирует* (экономия 57,88 тыс. руб./пациента)
Снижение цены доцетаксела на 25% по сравнению с базовой величиной, средневзвешенная цена гефитиниба	3082,9
Увеличение цены гефитиниба на 25% по сравнению с базовой величиной, средневзвешенная цена доцетаксела	3 155,57
Снижение цены гефитиниба на 25%, средневзвешенная цена доцетаксела	Гефитиниб доминирует* (экономия 58,85 тыс. руб./пациента)

Примечание. *Доминирование — более высокая клиническая эффективность при меньшей величине затрат

Как видно из табл. 2, при средневзвешенных ценах на сравниваемые препараты экономически оправдана терапия гефитинибом, однако при выборе терапии необходимо учитывать особенности регионального ценообразования и клинической ситуации.

Сравнительная оценка эффективности затрат на гефитиниб и пеметрексед

Стоимость 1 цикла терапии пеметрекседом в течение 21 дня с учетом возможности использова-

ния остатков раствора во флаконе после введения (105,22; 76,90-130,90 тыс. руб.) в 1,9 раза превышает стоимость терапии гефитинибом в течение того же периода времени (56,65 тыс. руб.; 46,75-70,73). Без учёта возможности использования остатков раствора пеметрекседа во флаконе различие достигает 2,2 раза (затраты на пеметрексед в течение 1 цикла — 123,79; 90,47-154,0 тыс. руб.).

Эффективность затрат на терапию гефитинибом и пеметрекседом при анализе с учетом возможности использования остатков раствора пеметрекседа во флаконе после введения представлена в табл. 3.

Таблица 3

Эффективность затрат на терапию второй линии НМРЛ гефитинибом и пеметрекседом (базовый вариант, анализ с учетом возможности использования остатков раствора пеметрекседа во флаконе после введения)

Параметры	Пеметрексед	Гефитиниб
Стоимость препаратов на цикл (21 день) терапии, тыс. рублей	105,22	56,65
Длительность терапии (время до прогрессирования), мес.	3	9
Стоимость препаратов на курс терапии, тыс. рублей	450,96	728,39
Стоимость коррекции побочных эффектов, тыс. рублей	0,38	0,38
Суммарные затраты, тыс. руб.	451,34	728,77
Дополнительные затраты (гефитиниб vs пеметрексед), тыс. руб.		277,43
Средняя продолжительность жизни, лет	0,683	1,183
Средняя продолжительность жизни с учётом качества, QALY	0,206	0,431
Дополнительная продолжительность жизни (гефитиниб vs пеметрексед), лет		0,500
Дополнительная продолжительность жизни с учётом качества (гефитиниб vs пеметрексед), QALY		0,226
Эффективность дополнительных затрат (гефитиниб vs пеметрексед), тыс. руб./дополнительный год жизни		554,87
Эффективность дополнительных затрат (гефитиниб vs пеметрексед), тыс. руб./QALY		1230,31

Из табл. 3 видно, что гефитиниб обеспечивает увеличение средней продолжительности жизни пациентов как с учётом качества (на 0,226 QALY), так и без него (на 0,500 года). При этом увеличение продолжительности жизни без прогрессирования, а вследствие этого, и большая продолжительность терапии влекут за собой увеличение затрат на терапию гефитинибом по сравнению с пеметрекседом. Тем не менее, экономическая эффективность дополнительных затрат достаточно высока (коэффициент «затраты/эффективность» — 554,87 тыс. руб./дополнительный год жизни и 1230,31 тыс. руб./QALY).

Важно отметить, что затраты в расчёте на 1 мес. без прогрессирования при терапии гефитинибом

в 1,9 раза меньше, чем при терапии пеметрекседом (80,97 и 150,45 тыс. руб., соответственно).

Произведен анализ чувствительности, в котором использована реальная максимальная и минимальная аукционная цена пеметрекседа, а также условная вариация цены сравниваемых препаратов на 25%. Результаты анализа чувствительности представлены в табл. 4.

Проведён также анализ эффективности дополнительных затрат на гефитиниб без учёта возможности использования остатков раствора пеметрекседа во флаконе после введения (в этом случае предполагали, что на 1 цикл необходимо 2 флакона пеметрекседа по 500 мг в расчёте на 1 пациента). Результаты анализа представлены в табл. 5 и 6.

Таблица 4

Эффективность дополнительных затрат на терапию второй линии НМРЛ гефитинибом по сравнению с пеметрекседом (анализ чувствительности, вариант с учетом возможности использования остатков раствора пеметрекседа во флаконе после введения)

Вариант	Коэффициент эффективности дополнительных затрат на гефитиниб, тыс. руб./QALY
Базовый вариант	1230,31
Минимальная цена пеметрекседа (76,90 тыс. руб./цикл), средневзвешенная цена гефитиниба	1768,6
Максимальная цена пеметрекседа (130,9 тыс. руб./цикл), средневзвешенная цена гефитиниба	742,3
Увеличение цены пеметрекседа на 25% по сравнению с базовой величиной, средневзвешенная цена гефитиниба	730,36
Снижение цены пеметрекседа на 25% по сравнению с базовой величиной, средневзвешенная цена гефитиниба	1730,26
Увеличение цены гефитиниба на 25% по сравнению с базовой величиной, средневзвешенная цена пеметрекседа	2037,83
Снижение цены гефитиниба на 25%, средневзвешенная цена пеметрекседа	422,78

Таблица 5

Эффективность затрат на терапию второй линии НМРЛ гефитинибом и пеметрекседом (анализ без учёта возможности использования остатков раствора пеметрекседа во флаконе после введения)

Параметры	Пеметрексед	Гефитиниб
Стоимость препаратов на цикл (21 день) терапии, тыс. рублей	123,79	56,65
Длительность терапии (время до прогрессирования), мес.	3	9
Стоимость препаратов на курс терапии, тыс. рублей	530,53	728,39
Стоимость коррекции побочных эффектов, тыс. рублей	0,38	0,38
Суммарные затраты, тыс. руб.	530,91	728,77
Дополнительные затраты (гефитиниб vs пеметрексед), тыс. руб.		197,86
Средняя продолжительность жизни, лет	0,683	1,183
Средняя продолжительность жизни с учётом качества, QALY	0,206	0,431
Дополнительная продолжительность жизни (гефитиниб vs пеметрексед), лет	-	0,500
Дополнительная продолжительность жизни с учётом качества (гефитиниб vs пеметрексед), QALY	-	0,226
Эффективность дополнительных затрат (гефитиниб vs пеметрексед), тыс. руб./дополнительный год жизни	-	395,72
Эффективность дополнительных затрат (гефитиниб vs пеметрексед), тыс. руб./QALY	-	877,43

Таблица 6

Эффективность дополнительных затрат на терапию второй линии НМРЛ гефитинибом по сравнению с пеметрекседом (анализ чувствительности, вариант без учета возможности использования остатков раствора пеметрекседа во флаконе после введения)

Вариант	Коэффициент эффективности дополнительных затрат на гефитиниб, тыс. руб./QALY
Базовый вариант	877,43
Минимальная цена пеметрекседа (90,47 тыс. руб./цикл), средневзвешенная цена гефитиниба	1510,69
Максимальная цена пеметрекседа (154,0 тыс. руб./цикл), средневзвешенная цена гефитиниба	303,28
Увеличение цены пеметрекседа на 25% по сравнению с базовой величиной, средневзвешенная цена гефитиниба	289,26
Снижение цены пеметрекседа на 25% по сравнению с базовой величиной, средневзвешенная цена гефитиниба	1465,60
Увеличение цены гефитиниба на 25% по сравнению с базовой величиной, средневзвешенная цена пеметрекседа	1684,96
Снижение цены гефитиниба на 25%, средневзвешенная цена пеметрекседа	69,91

Без учёта возможности использования остатков раствора пеметрекседа во флаконе после введения, затраты в расчёте на 1 мес. без прогрессирования при терапии гефитинибом в 2,2 раза меньше, чем при терапии пеметрекседом (80,97 и 176,97 тыс. руб., соответственно) (рис. 1).

При этом коэффициент эффективности дополнительных затрат на гефитиниб по сравнению с пеметрекседом снижается по сравнению с вариантом, предполагающим возможность использования остатков раствора пеметрекседа во флаконе после введения, то есть, экономическая эффективность терапии гефитинибом повышается.

Очевидно, что, независимо от варианта анализа, гефитиниб по сравнению с пеметрекседом существенно увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость пациентов при приемлемой, в большинстве случаев, эффективности дополнительных затрат.

Сравнительная оценка эффективности затрат на гефитиниб и эрлотиниб

Средневзвешенная стоимость средней суточной дозы гефитиниба на 19% меньше по сравнению с эрлотинибом (2697 руб. по сравнению с 3349 руб.).

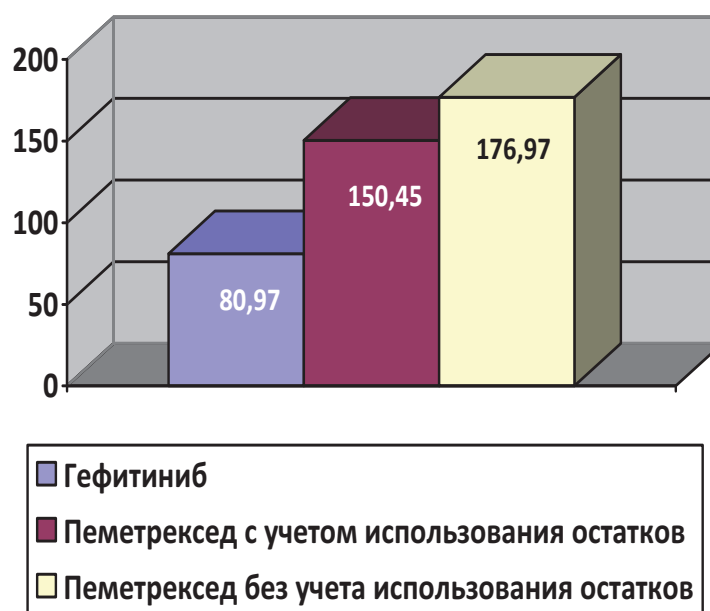
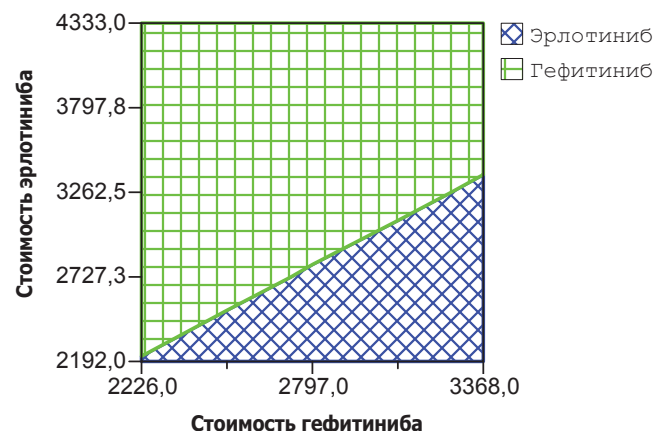


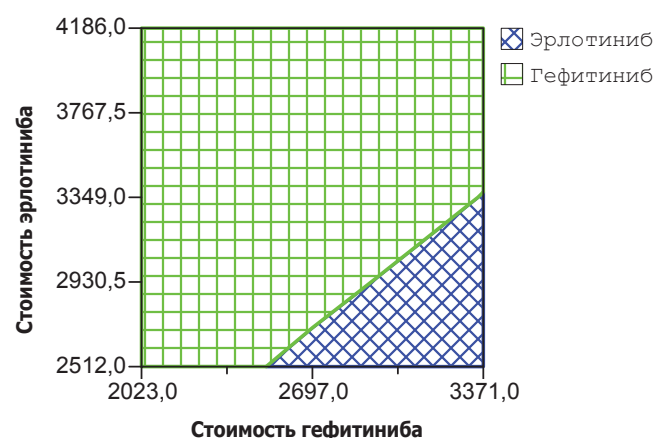
Рис. 1. Затраты в расчёте на 1 месяц без прогрессирования при терапии гефитинибом и пеметрекседом, тыс. рублей

Поскольку эрлотиниб и гефитиниб сопоставимы по клинической эффективности и переносимости [14], терапия гефитинибом позволяет снизить величину затрат на лечение на 19%.

Анализ чувствительности результатов к изменению стоимости средней суточной дозы сравниваемых препаратов в реальных пределах и $\pm 25\%$ по сравнению с базовой величиной (рис. 2) показывает, что в большинстве случаев наиболее экономичным препаратом является гефитиниб.



а) изменение стоимости препаратов в соответствии с результатами аукционов



б) изменение стоимости препаратов в пределах $\pm 25\%$ по сравнению с базовой величиной

Рис. 2. Экономическая предпочтительность гефитиниба и эрлотиниба при НМРЛ в зависимости от изменения стоимости средней суточной дозы препаратов (анализ чувствительности по двум параметрам)

Таким образом, проведенный анализ показал, что при сопоставимой клинической эффективности гефитиниба, оригинального доцетаксела и эрлотиниба, с учетом средневзвешенных цен на препараты оригинальный доцетаксел и эрлотиниб потребуют

увеличения затрат по сравнению с гефитинибом в среднем на 4 и 24%, соответственно (рис. 3).

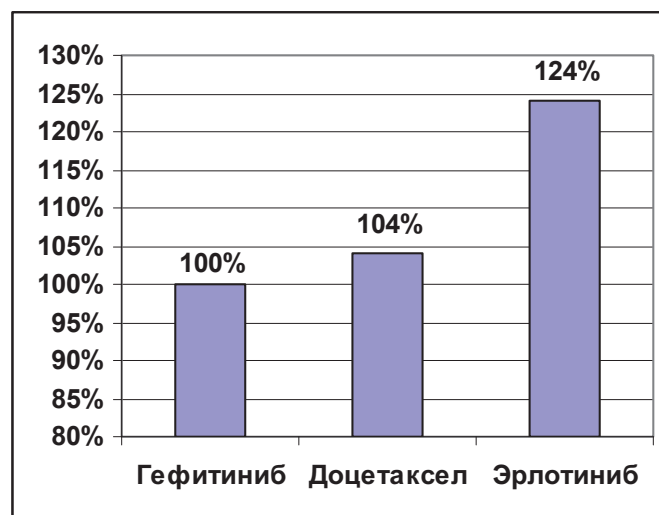


Рис. 3. Затраты на терапию НМРЛ гефитинибом, оригинальным доцетакселом и эрлотинибом при неэффективности химиотерапии первой линии (затраты на терапию гефитинибом приняты за 100%)

Выводы

1. У пациентов с НМРЛ при неэффективности химиотерапии первой линии гефитиниб обеспечивает повышение качества жизни по сравнению с доцетакселом на 0,013 QALY. По сравнению с оригинальным препаратом доцетаксела (Таксотером) гефитиниб обеспечивает при этом снижение затрат на 8,27 тыс. руб. в расчете на 1 пациента (4% от общей величины затрат). При средневзвешенных ценах на сравниваемые препараты экономически оправдана терапия гефитинибом, однако при выборе терапии необходимо учитывать особенности регионального ценообразования и клинической ситуации.

2. По сравнению с пеметрекседом гефитиниб обеспечивает увеличение средней продолжительности жизни на 0,5 года и 0,226 QALY у пациентов с НМРЛ. При этом стоимость 1 цикла терапии (21 день) пеметрекседом в 1,9 раза превышает стоимость терапии гефитинибом в течение того же периода времени с учетом возможности использования остатков раствора пеметрекседа во флаконе после введения и в 2,2 раза — без учета этого фактора. Существенное увеличение средней продолжительности жизни при терапии гефитинибом влечет за собой увеличение объема затрат по сравнению с пеметрекседом, однако их эффективность достаточно высока (1230,31 тыс. руб./QALY при учете возможности использования остатков раствора пеметрекседа во флаконе после введения и 877,43 тыс. руб./QALY без учета

этого фактора). Затраты в расчёте на 1 мес. без прогрессирования при терапии гефитинибом в 1,9-2,2 раза меньше, чем при терапии пеметрекседом. Таким образом, с учётом клинических и фармакоэкономических аспектов, назначение гефитиниба является приемлемым с экономической точки зрения по сравнению с пеметрекседом.

3. У пациентов с НМРЛ при неэффективности терапии первой линии гефитиниб и эрлотиниб характеризуются сопоставимой клинической эффективностью и переносимостью. При средневзвешенных ценах на препараты гефитиниб обеспечивает экономию 19% бюджетных средств по сравнению с эрлотинибом.

Литература

1. Petrelli N., Winer E., Brahmer J., et al. Clinical Cancer Advances 2009: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening — A Report From the American Society of Clinical Oncology. // J. Clin. Oncol. 2009; 27: 6052 — 6069.
2. Malin J. Wrestling with the high price of cancer care: should we control costs by Individuals' ability to pay or society's willingness to pay? // J. Clin. Oncol. 2010; 28: 3212 — 3214.
3. Hlatky M., Owens D., Sanders G. Cost-effectiveness as an outcome in randomized clinical trials. // Clin. Trials 2006; 3: 543. DOI: 10.1177/1740774506073105.
4. Rawlins M., Culyer A. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. // BMJ 2004; 329: 224-227.
5. Resch B., Gusenleitner W., Nuijten M., et al. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. // Clinical Therapeutics 2008; 30(4): 749-760.
6. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
7. Chabot I., Rocchi A. How do cost-effectiveness analyses inform reimbursement decisions for oncology medicines in Canada? The example of sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. // Value Health 2010; 13(6): 837-45.
8. Nadler E. S., Eckert B., Neumann P. Do oncologists believe new cancer drugs offer good value? // ASCO Meeting Abstracts 2005; 23: 6011.
9. Rocchi A., Menon D., Verma S., Miller E. The role of economic evidence in Canadian oncology reimbursement decision-making: to lambda and beyond // Value Health 2008; 11 (4): 771 — 783.
10. Проценко С.А., Рудакова А.В., Моисеенко Ф.В. и др. Фармакоэкономический анализ терапии гефитинибом больных немелкоклеточным раком легкого. // Вопр. онкологии 2012; 58 (3): 352-358.
11. Kim E., Hirsh V., Mok T., et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial // Lancet 2008; 372: 1809—18.
12. Jiang J., Huang L., Liang X., et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. // Acta Oncol. 2011; 50(4): 582-8.
13. Sun J.-M., Lee H., Sang-we Kim, et al. Gefitinib Versus Pemetrexed as Second-Line Treatment in Patients With Nonsmall Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy (KCSG-LU08-01). An Open-Label, Phase 3 Trial. // Cancer 2012; 6234-42.
14. Kim S., Uhma J., Leea J., et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. // Lung Cancer 2012; 75: 82— 88.
15. Приложения к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2013 г. (www.spboms.ru)
16. Lewis G., Peake M., Aultman R., et al. Cost-Effectiveness of Erlotinib versus Docetaxel for Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the United Kingdom. // Journal of International Medical Research 2010; 38: 9-21.
17. NICE. Appraising life extending, end of life treatments. 2009. www.nice.org.uk/media/88A/F2/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf.

ИРЕССА®
гепитиниб

КЛЮЧЕВОЕ РЕШЕНИЕ

- Ингибитор тирозинкиназы, одобренный в РФ для применения в первой линии терапии НМРЛ у пациентов с наличием активирующих мутаций гена EGFR^{1,2}
- Эффективная тактика лечения во второй линии терапии НМРЛ в случае рефрактерности к режимам химиотерапии, содержащим производные платины^{1,3}

ИРЕССА®. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: П N016075/01. Торговое название препарата: Иресса®. Международное непатентованное название: гепитиниб (gefitinib). Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению.** Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с наличием активирующих мутаций тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста в первой линии терапии. Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, рефрактерный к режимам химиотерапии, содержащим производные платины. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гепитинибу или другим компонентам препарата. Беременность и период лактации. Детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность у данной группы пациентов не оценена). **С осторожностью:** при идиопатическом фиброзе легких, интерстициальной пневмонии, пневмокистозе, постлучевой пневмонии, лекарственной пневмонии (отмечен повышенный уровень смертности от этих заболеваний на фоне лечения препаратом Иресса®); при слабом и умеренном повышении активности «печеночных» трансаминаз и уровня билирубина. **Побочные эффекты:** Наиболее распространенными побочными эффектами, наблюдаемыми более чем в 20% случаев, являлись диарея, кожная и угревая сыпь, зуд, сухость кожи. Обычно неблагоприятные реакции проявляются в течение первого месяца применения препарата и, как правило, обратимы. Приблизительно у 10% пациентов отмечались серьезные нежелательные реакции (3–4 степень тяжести согласно общим критериям токсичности). Однако только у 3% пациентов терапия была прекращена вследствие побочных реакций. Наблюдавшиеся нежелательные реакции представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥10%); часто (≥1 – < 10%); нечасто (≥0,1 – < 1%); редко (≥0,01 – < 0,1%). **Со стороны свертывающей системы крови:** часто – гематурия и носовое кровотечение; нечасто – гипокоагуляция и/или повышение частоты кровотечений на фоне приема варфарина. **Со стороны органов пищеварения:** очень часто – диарея (в отдельных случаях – выраженная), тошнота (в основном, слабой степени выраженности), рвота (в основном, слабой или умеренной степени выраженности), стоматит (в основном, слабой степени выраженности), анорексия (слабой или умеренной степени выраженности), повышение активности АЛТ (в основном, слабой или умеренной степени выраженности); часто – дегидратация (следствие диареи, тошноты, рвоты и анорексии), сухость во рту (в основном, слабой степени выраженности), повышение активности АСТ (в основном, слабой или умеренной степени выраженности), повышение уровня билирубина (в основном, слабой или умеренной степени выраженности); нечасто – панкреатит, перфорации органов ЖКТ, гепатит (сообщалось об единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом). **Со стороны органов зрения:** часто – конъюнктивит, блефарит, кератит, кератопатия (в основном, слабой степени выраженности); нечасто – кератит, обратимая эрозия роговицы, нарушение роста ресниц. **Со стороны органов дыхания:** часто – интерстициальная пневмония (3–4 степени токсичности, вплоть до летального исхода). **Со стороны мочевыводящей системы:** часто – бессимптомное повышение уровня креатинина в крови, протеинурия, цистит; редко – геморрагический цистит. **Со стороны кожи и кожных покровов:** очень часто – сыпь (пустулезная), зуд, сухость кожи, включая образование трещин на фоне эритемы; часто – изменения ногтей, алопеция; редко – буллезные изменения кожи, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и мультиформная экссудативная эритема, кожный васкулит. **Аллергические реакции:** нечасто – ангионевротический отек, крапивница. **Прочие:** очень часто – астения (преимущественно слабой степени выраженности), часто – пирексия. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, Дата утверждения – 23.08.2012

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Иресса, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг. Регистрационное удостоверение: ПНв 016075/01-240811.2, Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D., et al N Engl J Med 2009;361:947-57. 3. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski M.A., Gervais R, Douillard J-Y et al. Lancet 2008; 372: 1809 – 1818. У препарата имеются противопоказания. Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с текстом полной инструкции по его применению. ИРЕССА® (IRESSA®) является зарегистрированной торговой маркой группы компаний АстраЗенка.

На правах рекламы
ИРЕ 022-03-13

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь
в ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3 стр. 1.
Тел.: +7 (495) 799 5699, факс: +7 (495) 799 5698. www.astrazeneca.ru

АстраЗенка
ОНКОЛОГИЯ
прогресс науки – в клиническую практику

Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор)

Хосева Е.Н., Морозова Т.Е.

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Автор для переписки: Хосева Елена Николаевна, 119992, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.6, стр. 1, каб. 229; тел.: (499) 248-75-44; (499) 248-77-06; моб. тел.: +7(916)172-91-36; e-mail: e.hoseva@mail.ru.

Резюме: В обзорной статье освещены основные исторические этапы формирования и развития системы фармаконадзора в России. Особое внимание уделено проблемным аспектам функционирования системы мониторинга безопасности лекарственных средств на современном этапе: регуляторные процедуры в сфере фармаконадзора в РФ, отчетность отечественных фармпроизводителей и медицинских работников, роль региональных центров мониторинга безопасности ЛС, недостаточное понимание участия пациентов / потребителей в системе фармаконадзора, отсутствие адекватного мониторинга безопасного применения лекарств во время беременности.

Ключевые слова: фармаконадзор, мониторинг безопасности лекарственных средств, отечественные фармпроизводители, пациенты, потребители

PROBLEMS OF DEVELOPMENT OF A PHARMACOVIGILANCE IN RUSSIA AT THE PRESENT STAGE (REVIEW)

Khoseva E.N., Morozova T.E.

Sechenov First Moscow State Medical University

Summary. In the review stages of formation and the main problems of a pharmacovigilance in Russia at the present stage are considered: regulatory procedures, the reporting of the doctor and the pharmaceutical company, participation of patients, monitoring of safety of application of drugs during pregnancy.

Keywords: pharmacovigilance, drug, pharmaceutical company, consumers

Введение

Контроль безопасности применения лекарственных средств (ЛС) является приоритетным направлением развития здравоохранения во всём мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), неблагоприятные побочные реакции (НПР) входят в число десяти ведущих причин смерти во многих странах, а затраты на лечение их последствий зачастую превышают стоимость фармакотерапии.

Масштаб и важность проблемы безопасности лекарственной терапии способствовали принятию во многих странах специального законодательства в области фармаконадзора, обязывающего производителей ЛС сообщать в государственные службы здравоохранения о выявленных случаях НПР на ЛС [1].

По мнению экспертов в области фармаконадзора, «...в России до недавнего времени проблема безопасности лекарств если не игнорировалась полностью, то, несомненно, была на втором плане» [2]. Разрушенная в 90-е годы прошлого века система фармаконадзора реально и эффективно до сих пор не работает, и о безопасности лекарственных средств в нашей стране говорить пока невозможно [3].

Будущее национальной безопасности ЛС в большей мере зависит от способности создания эффективной системы мониторинга, регистрации и анализа информации о НПР.

Учитывая исторический опыт, в России есть все предпосылки к тому, чтобы созданная система фармаконадзора функционировала эффективно, однако необходимо решение ряда проблемных аспектов, которые будут освещены в данном обзоре.

Ретроспективная оценка основных исторических этапов формирования системы фармаконадзора в РФ: их преимущества и недостатки

Система фармаконадзора в Российской Федерации имеет уже почти полувековую историю с момента «талидомидовой трагедии» и зарождения мировой системы мониторинга безопасности лекарств до настоящего времени. Однако череда реорганизаций, упразднений, забвений и воссозданий не могла не сказаться на эффективности её деятельности [4].

Пионером в области мониторинга эффективности и безопасности ЛС в СССР был Отдел учёта, систематизации и экспресс-информации о побочном действии ЛС (1969 г.), который в 1973 г. был преобразован во Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий лекарств. Структура занималась выявлением, регистрацией, анализом НПР на ЛС, информированием медицинских работников о НПР и методах их профилактики, участвовала в международной деятельности по фармаконадзору.

Эта структура была упразднена в 1991 г. вместе с Минздравом СССР, что полностью приостановило работу по мониторингу эффективности и безопасности ЛС в стране практически на 7 лет, Россия была единственной европейской страной, в которой долгое время не было центра мониторинга безопасности ЛС и с инициативой его формирования выступал даже Международный фонд по эффективным и безопасным лекарствам [5].

Впоследствии, уже в России, были организованы Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств Министерства здравоохранения РФ (1997 г.) и несколько региональных центров по регистрации побочных действий лекарств. Благодаря усилиям таких центров начала создаваться база данных о НПР в России, полученных методом спонтанных сообщений.

В 1998 г. Федеральный центр был преобразован в Научно-практический центр по контролю побочных действий лекарственных средств и позднее последовала череда переименований и преобразований данной структуры.

Впервые обязанность медицинских работников по мониторингу НПР была закреплена в России Федеральным законом «О лекарственных средствах» 1998 г., однако система сбора информации о НПР не функционировала полноценно ввиду низкой осведомлённости медицинских работников о данной проблеме.

Новый виток в развитии системы фармаконадзора в России датирован 2007-м годом, когда был организован Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств на базе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора. Центр выполнял

функции по мониторингу безопасности ЛС, а также проводил экспертную оценку фактов и обстоятельств развития НПР.

С 2008 г. в России активно начали создаваться региональные центры мониторинга безопасности ЛС. Росздравнадзор в это время издал ряд рекомендательных писем по организации системы фармаконадзора в РФ, в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) было предложено ввести форму-извещение о НПР, эта форма была размещена на официальном сайте Росздравнадзора [6-8].

Ещё одним важным, но не нашедшим полноценной реализации шагом, было Информационное письмо Росздравнадзора №01И-518/08 от 15.08.2008, которое рекомендовало назначить во всех ЛПУ лиц, ответственных за мониторинг эффективности и безопасности ЛС, ввести учётную форму «Извещение о неблагоприятной побочной реакции лекарственного средства» в каждую историю болезни и амбулаторную карту с обязательным заполнением не зависимо от того, была зарегистрирована НПР или нет. В полной мере этот механизм не был реализован и на сегодняшний день только единичные ЛПУ придерживаются данных рекомендаций, кроме того, позднее все эти письма были отозваны Росздравнадзором.

Кроме того, несмотря на достаточно успешную деятельность региональных центров мониторинга безопасности ЛС, проводящих активную разъяснительную работу, выявляющих проблемы безопасности ЛС на местном уровне и проводящих собственную экспертизу, их деятельность была фактически приостановлена Информационным письмом Росздравнадзора (№04-1192/11 от 28.11.2011). С того момента функции по мониторингу безопасности ЛС в России стали строго централизованными [4, 9].

Новая череда преобразований в системе фармаконадзора была связана с принятием в 2010 г. нового Федерального закона РФ от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

В соответствии с ним, субъекты обращения ЛС обязаны сообщать в Росздравнадзор обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению ЛС, о серьёзных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении ЛС, об особенностях взаимодействия с другими ЛС, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении ЛС [10].

Порядок осуществления мониторинга безопасности ЛС был регламентирован Приказом Минздравсоцразвития №757 от 26.08.10 [11].

Созданная в 2008 г. Росздравнадзором автоматизированная информационная система (АИС-Росздравнадзор) стала единой централизованной базой данных по НПР в России.

Согласно новому законодательству, источниками спонтанных сообщений являются все субъекты

обращения ЛС (физические лица — врачи, фармацевтические работники, пациенты и потребители ЛС, юридические лица — производители ЛС, держатели регистрационных удостоверений на ЛС, юридические лица, осуществляющие деятельность при обращении ЛС).

Однако в законодательстве чётко не определена роль региональных центров мониторинга безопасности ЛС, при этом они являются основными звеньями предоставления ежемесячных отчётов из регионов о случаях НПР [4].

Важными документами в области фармаконадзора последних лет стали письма и методические рекомендации Росздравнадзора, адресованные производителям ЛС и держателям регистрационных удостоверений, регламентирующие обязанности по информированию федеральных органов о случаях НПР в виде спонтанных сообщений; о НПР, зарегистрированных при проведении КИ; о предоставлении периодических отчётов по безопасности ЛС. Также была обозначена деятельность структурного подразделения по фармаконадзору в рамках компании — производителя (наличие в организации уполномоченного по фармаконадзору, структура отдела фармаконадзора, база данных по НПР, программы обучения для сотрудников компании по вопросам безопасности ЛС, планы управления рисками, сроки предоставления Периодических отчётов по безопасности ЛС [ПОБЛС] и др.) [12-15].

В настоящее время основные функции по организации системы мониторинга эффективности и безопасности ЛС в нашей стране закреплены за двумя структурными подразделениями: Центр экспертизы безопасности ЛС на базе ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России (ЦЭБЛС) и Отдел мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции Росздравнадзора (ОМЭБМП).

Основными задачами и направлениями деятельности ЦЭБЛС на сегодняшний день являются: выявление и анализ информации о безопасности ЛС, научно-методическая деятельность по вопросам экспертизы безопасности ЛС, образовательная деятельность в области безопасности лекарств, международное сотрудничество, подготовка экспертных заключений и информационных материалов о НПР и безопасности ЛС [16].

ОМЭБМП ведёт реестр НПР АИС-Росздравнадзора; проводит анализ сообщений о НПР; определяет причинно-следственную связь для всех полученных сообщений; при необходимости запрашивает у региональных центров недостающую информацию для оценки сообщений; производит оценку соответствия доступной информации об эффективности и безопасности ЛС сведениям инструкции по медицинскому применению и влияния поступившей информации на соотношение польза/риск при применении ЛС; рассматривает предложения и за-

ключения клинических фармакологов региональных центров, проводит с ними консультации и методическую работу.

Кроме того, в систему фармаконадзора в нашей стране вовлечены 60 региональных центров мониторинга безопасности ЛС, из которых 35 являются структурными подразделениями центров контроля качества ЛС, около трети созданы на базе ЛПУ. Деятельность региональных центров подчинена местным органам управления здравоохранения [17].

Основные проблемы функционирования системы фармаконадзора в РФ и пути их решения

Несмотря на наличие законодательных актов в области фармаконадзора в РФ, **проблемой номер один на сегодняшний день является низкая активность отечественных производителей, в отношении выявления, регистрации и передачи сведений о НПР** [18].

По данным Росздравнадзора, около половины всех спонтанных сообщений о НПР поступает из ЛПУ, региональных центров мониторинга безопасности ЛС и центров контроля качества ЛС, расположенных в Москве, Санкт-Петербурге, Чувашской Республике, Алтайском, Ставропольском и Хабаровском крае, Амурской, Астраханской и Омской областях [17].

Вторая половина сообщений поступает в базу данных АИС-Росздравнадзора от фармацевтических компаний, преимущественно крупных зарубежных, имеющих представительства на территории РФ: «Санофи-Авентис групп», «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», «ГлаксосмитКляйн», «Лаборатории Сервье», «Шеринг-Плау», «АстраЗенека».

Деятельность по организации мониторинга безопасности ЛС у большинства отечественных производителей всё ещё находится в стадии становления, однако уже сейчас можно выделить ряд компаний, сумевших в короткие сроки сформировать систему фармаконадзора на своём предприятии: ООО «Озон», ЗАО «Вертекс», ОАО «Синтез», ООО ФК «Петровакс» и др. В целом, активность отечественных производителей по предоставлению спонтанных сообщений о НПР остаётся на низком уровне.

Вторая проблема системы мониторинга безопасности ЛС в России — низкая активность работников практического здравоохранения в предоставлении спонтанных сообщений. Среди причин эксперты выделяют низкую мотивацию врачей, нехватку времени на заполнение бланков и отправку сообщений, страх преследования и недостаточные знания в области фармаконадзора [19, 20].

Росздравнадзор обращает внимание на необходимость активизации работы ЛПУ, важности изменения сложившегося представления большинства врачей, а также руководителей ЛПУ и органов управления здравоохранением о прямой связи НПР с врачебными

ошибками, что создаёт предпосылки для замалчивания выявленных побочных эффектов ЛС [17].

Одновременно требуется сформировать достаточный кадровый потенциал служб фармаконадзора в крупных ЛПУ за счёт увеличения подготовки клинических фармакологов. Уровень сообщаемости о НПР также может быть повышен путём разработки простого и интуитивно понятного интерфейса сетевых ресурсов, предназначенных для сбора сведений о безопасности лекарств от специалистов здравоохранения.

Важным звеном системы фармаконадзора являются работники аптечного звена (провизоры, фармацевты), имеющие непосредственный контакт как с ЛС, так и с потребителями. Однако, в нашей стране их участие в мониторинге безопасности практически весьма незначительно, спонтанные сообщения в службы мониторинга безопасности отправляют единицы [21].

Третья проблема — участие региональных центров мониторинга безопасности ЛС в развитии государственной системы фармаконадзора. Одним из вариантов привлечения региональных центров к работе эксперты Росздравнадзора рассматривают их аккредитацию в качестве экспертных организаций, осуществляющих первичную оценку информации о НПР. Такая первичная экспертная оценка может способствовать повышению качества предоставляемой информации о безопасности ЛС. Кроме того, региональные центры мониторинга безопасности могут оказывать консультативную помощь медицинским работникам по вопросам безопасной и рациональной фармакотерапии [17].

Четвёртая проблема — недостаточное понимание роли пациентов и потребителей ЛС в системе фармаконадзора в России. В последние годы в ряде развитых стран значительно возросла роль пациентов как звена системы фармаконадзора [22, 23].

Ещё в 2008 году на 31-м совещании представителей национальных центров фармаконадзора стран-участниц программы ВОЗ по международному мониторингу ЛС (г. Упсала, Швеция) была создана рабочая группа для обсуждения проблемы обучения пациентов информированию о НПР соответствующих органов контроля безопасности. На совещании присутствовало 56 стран, в том числе и Россия [24].

Опыт ряда стран относительно участия потребителей в работе фармаконадзора показал, что качество сообщений, поступающих от населения, зависит от его информированности по вопросам безопасности ЛС и уровня организации работы этой структуры в каждой стране. Эксперты указали на необходимость создания баз данных о НПР, поступающих от потребителей, а также системы работы с такими сообщениями (верификация и анализ данных); проведение образовательных программ и сотрудничество с организациями пациентов.

В декабре 2010 г. Европарламент одобрил новое Законодательство фармаконадзора (Directive 2010/84/EU и Regulation (EU) № 1235/2010) в Европейском Союзе (ЕС) [25-27]. Оно направлено на спасение жизни людей путём укрепления общеевропейской системы мониторинга безопасности лекарственных средств. Одними из ключевых моментов обновлённого законодательства стали открытость и прозрачность путём опубликования информации в свободном доступе в сети Интернет; одобрение разрешения гражданам ЕС непосредственно самим сообщать о проблемах при применении лекарств через систему он-лайн форм отчётности и возможность участвовать в общественных слушаниях, посвящённых обсуждению вопросов безопасности ЛС. В 2012 г. ВОЗ опубликовала Рекомендации по созданию системы «потребительской отчётности» [27]. ВОЗ подчеркивает, что отчёты потребителей являются дополнительным источником о нежелательных реакциях, особенно о ранее неизвестных и не могут рассматриваться как альтернатива отчётам работников здравоохранения.

За рубежом активности пациентов в плане предоставления отчётов о НПР способствует обширная информационная кампания — листовки в аптеках, статьи в журналах для пациентов и потребителей, интернет-ресурсы. Веб-сайты медицинских агентств имеют специальные страницы для пациентов и потребителей, на которых в доступной форме изложена информация по разделам медицины, лекарственным препаратам, безопасности ЛС, новости в сфере медицинского законодательства [28].

В нашей стране препятствиями для участия пациентов в системе фармаконадзора являются крайне низкая осведомлённость населения в вопросах безопасности ЛС, отсутствие повсеместной возможности использования компьютерных и интернет-технологий, персонифицированный доступ в АИС-Росздравнадзора, который могут получить только уполномоченные по фармаконадзору фармацевтических компаний и ответственные специалисты ЛПУ. Из этого следует, что обычный потребитель, столкнувшийся с проблемой нежелательного действия лекарств, может сообщить о проблеме только своему лечащему врачу, который зачастую отменяет подозреваемый препарат и не сообщает о НПР [29].

Пятой проблемой системы фармаконадзора в РФ является качество отправляемых спонтанных сообщений о НПР.

По сведениям Росздравнадзора, около 30% сообщений о НПР не содержат сведений, необходимых для проведения полноценного анализа причинно-следственной связи между приёмом препарата и развитием реакции, а также для оценки тяжести НПР. Во многих поступивших в базу данных АИС-Росздравнадзора сообщениях отсутствует информация о показаниях, послуживших причиной назначения препарата, установленном пациенту диагнозе, сопутствующей лекар-

ственной терапии. Не во всех случаях после первичного извещения Росздравнадзор информируется об исходе развившейся нежелательной реакции. Достаточно часто заявители не осуществляют самостоятельную оценку причинно-следственной связи приёма препарата и развития НПР или же неверно оценивают степень её тяжести [17].

Шестой проблемой сегодняшнего дня в области фармаконадзора является качество и количество периодических отчетов по безопасности ЛС (ПОБЛС). Несмотря на значительное увеличение числа поступающих ПОБЛС, их количество по-прежнему не соответствует числу зарегистрированных на территории РФ препаратов, как отечественного, так и зарубежного производства.

Росздравнадзор отмечает, что наиболее частым недостатком является несоответствие числа зарегистрированных заявителем НПР на конкретный препарат количеству сообщений на него, переданных в базу данных АИС-Росздравнадзор.

При подготовке ПОБЛС не во всех случаях проводится анализ научных публикаций по вопросам безопасности активного вещества препарата, не отслеживаются решения зарубежных регуляторных органов в сфере здравоохранения, принятые в связи с изменением представления о профиле его безопасности (или препаратов отдельной фармакотерапевтической группы) по данным сообщений о его НПР.

При выявлении изменений в профиле безопасности конкретного продукта многие производители не рассматривают такие возможности снижения рисков его применения, как проведение активного мониторинга, наблюдательных исследований, улучшения информационной поддержки медицинских работников и пациентов по вопросам безопасного применения ЛС. При этом подобный подход является рутинным в практике зарубежных фармацевтических производителей и обеспечивает надлежащую степень управления рисками ЛС в период их обращения на фармацевтическом рынке.

Для повышения ответственности за качество, эффективность и безопасность выпускаемой отечественными фармацевтическими предприятиями продукции, необходим законодательно закреплённый регламент создания и функционирования эффективной системы фармаконадзора внутри организации, а также административная ответственность за непредставление / сокрытие информации о НПР [29].

Седьмая проблема — необходимость формирования механизмов изучения безопасного применения ЛС в период беременности. В настоящее время законодательная база и существующая система фармаконадзора в нашей стране не могут обеспечить адекватного мониторинга и исследований применения лекарств у беременных женщин. В новом законодательстве отсутствуют регламентирующие или рекомендательные документы, относящиеся к вопросам безопасного приме-

нения лекарств в период беременности и лактации [30].

Большие трудности представляет определение тератологического действия лекарств на плод и оценка причинно-следственных связей ЛС и аномалий развития, учитывая, что последние могут быть обусловлены генетическими, соматическими и др. причинами. Врачу общей практики довольно затруднительно установить связь между подозреваемым ЛС и аномалией у ребенка. В России существуют разрозненные регистры врождённых аномалий, которые не используются в качестве информации о потенциальном риске того или иного ЛС.

В нашей стране крайне необходимы мероприятия, которые будут способствовать формированию механизмов изучения безопасного применения лекарств у беременных, повышению информированности населения и специалистов здравоохранения, улучшению качества терапии и приверженности к ней беременных женщин.

Восьмая проблема связана с регламентами в области регулирования деятельности по мониторингу безопасности ЛС.

На сегодняшний день в России крайне необходимо использование единых подходов в области фармаконадзора, что требует разработки детальных методических рекомендаций по всем направлениям деятельности участников фармацевтического рынка.

Необходимо совершенствование нормативных требований к организации системы фармаконадзора в компаниях-заявителях регистрации ЛС, включая установление требований к лицам, уполномоченным на осуществление фармаконадзора, системам сбора информации о НПР, стандартным операционным процедурам по обработке, анализу и хранению информации о выявленных НПР, мониторингу научной литературы, подготовке ПОБЛС, порядку взаимодействия с контрольно-надзорными органами в сфере обращения ЛС. Необходимо активное привлечение к системе мониторинга безопасности ЛС не только врачей широкой клинической практики, но и работников первого стола аптечного звена.

Заключение

Таким образом, в настоящее время в системе фармаконадзора в РФ имеется ряд проблем, требующих незамедлительного решения. Успешное развитие фармаконадзора в ближайшей перспективе зависит от совершенствования нормативного правового регулирования, практического внедрения современных методов фармаконадзора, от формирования у всех субъектов обращения ЛС ответственного отношения к вопросам безопасности препаратов.

Комплексный подход к решению проблем фармаконадзора на современном этапе является важным вектором развития инновационной модели отечественной фармацевтической отрасли.

Литература

1. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора применения лекарственных средств: руководство / под ред. Н.В. Юргеля, В.Г. Кукеса. — М.: ГЭОТАР — Медиа. — 2009. — 448 с.
2. Астахова А.В., Лепахин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности / 2-е изд., испр. и доп. — М.: Эксмо. — 2008. — 256 с. — (Профессиональная медицина).
3. Власова И. Владимир Лепахин: «Система безопасности лекарств в РФ до сих пор не восстановлена» [Электронный ресурс] URL: <http://ria-ami.ru/read/15733>
4. Колбин А.С., Загородникова К.А., Бурбелло А.Т. Фармаконадзор в Российской Федерации и в объединённой Европе в свете новой директивы Евросоюза. Ждут ли нас изменения? // Ремедиум. — 2012. — №8 (186) — С.8-14.
5. Овчинникова Е.А. Роль мониторинга безопасности лекарственных средств в решении проблемы их рационального использования. // Качественная клиническая практика. — 2003 г. — №4. — С. 88-95.
6. Информационное письмо Росздравнадзора №01И-29А/08 от 29.01.2008 «О создании региональных центров мониторинга безопасности лекарственных средств».
7. Информационное письмо №0И-455/08 от 22.07.2008 «О проведении мониторинга безопасности лекарственных средств».
8. Информационное письмо №01И-518/08 от 15.08.2008 «О неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств».
9. Информационное письмо №04-1192/11 от 28.11.2011 «Об информационных письмах Росздравнадзора по вопросам мониторинга безопасности лекарственных средств».
10. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». — Российская газета от 14 апреля 2010 года, № 5157.
11. Приказ Минздравсоцразвития РФ N 757н от 26.08.2010 «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения».
12. Руководство по организации системы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в компаниях производителях лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений от 05.10.2009
13. Методические рекомендации Росздравнадзора от 07.10.2008 «Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция — лекарственное средство» (классификация и методы)».
14. Методические рекомендации по подготовке разработчиками и производителями лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов от 25.06.2013.
15. Информационное письмо №01И-14/10 от 12.01.2010 «О предоставлении информации о нежелательных реакциях ЛС в рамках клинических исследований через «АИС Росздравнадзора».
16. ЦЭБЛС. Основные задачи центра экспертизы безопасности лекарственных средств // URL: <http://www.regmed.ru/fnz/Default.aspx>.
17. Косенко В.В., Глаголев С.В. Организация системы мониторинга безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. — 2011. — №6. — С. 31-39.
18. Юргель Н.В., Хубиева М.Ю., Ушкалова Е.А. и соавт. Система фармаконадзора в Российской Федерации: итоги 2009 г. // Вестн. Росздравнадзора. — 2010. — №2. — С. 20-28.
19. Лепахин В.К., Романов Б.К., Торопова И.А. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. // Ведомости НЦЭСМП. — 2012. — №1. — С.22 — 25.
20. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е., Ермаков Д.А., Ошорова С.Д. Вопросы контроля безопасности лекарственной терапии в широкой клинической практике: позиции пациентов и медработников. // Врач-аспирант. — 2013. — №2.1 (57). — С. 203-212.
21. Цветов В.М., Кетова Г.Г. Знания фармацевтов вопросов побочных действий лекарств. // Рациональное использование лекарств: материалы Рос. науч. — практ. конф. — Пермь. — 2004. — С. 352 — 35.
22. van Grootheest K., de Jong-van den Berg L. (2004) Patients' role in reporting adverse drug reactions. Expert Opin Drug Saf. 3:363— 368. doi:10.1517/14740338.3.4.363.
23. Foster J.M., van der Molen T., de Jong-van den Berg L. (2007) Patient-reporting of side effects may provide an important source of information in clinical practice. Eur J Clin Pharmacol. 63:979— 980. doi:10.1007/s00228-007-0339-8.
24. Совещание представителей национальных центров фармаконадзора стран-участниц программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств. Обзорная информация. Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2009 №1: 3-8.
25. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.//URL: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>.
26. Regulation (EU) № 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) № 726/2004. // URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp&murl=menus/special_topics/special_topics.jsp&mid=WC0b01ac058033e8ac&jsenabled=true.
27. Safety monitoring of medical products: reporting system for the general public, WHO, 2012.
28. MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program//URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>.
29. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б. Эффективность и безопасность современных лекарств в призме мнения пациентов. // Клиническая фармакология и терапия. — 2012. — №21 (1). — С. 30 — 34.
30. Хубиева М.Ю., Власов А.М., Глаголев С.В. и соавт. Актуальные проблемы мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции в Российской Федерации. Вестн. Росздравнадзора. — 2010. — №2. — С. 29-41.
31. Загородникова К.А., Бурбелло А.Т., Покладова М.В. Безопасность лекарств и фармаконадзор у беременных — от «талидомидовой трагедии» до наших дней. // Ремедиум. — 2012. — №8 (186) — С. 15-22.

Стандарты медицинской помощи утверждены. Что с ними делать?

Малаев М.Г.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Московская область, www.HealthEconomics.ru

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21.11. 2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» медицинская помощь должна организовываться и оказываться на основе стандартов медицинской помощи. Однако нет никаких официальных разъяснений по поводу того, как на практике медицинским организациям следует исполнять это требование. Автором статьи предлагается возможность решения этой проблемы, используя результаты выполненной работы по анализу и обработке размещённых на сайте стандартов медицинской помощи, утверждённых приказами Минздрава России и официально зарегистрированных Минюстом России.

Часть I.

Анализ утверждённых стандартов медицинской помощи и проведение обработки с целью облегчения доступности содержащейся в документах информации

Несмотря на то, что процесс создания и утверждения стандартов ещё не закончился, а критерии оценки качества медицинской помощи ещё не разработаны, страховыми медицинскими организациями уже накладываются штрафные санкции на медицинские организации по результатам проведения экспертизы качества медицинской помощи. При этом до 70 процентов от суммы штрафа за невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий в соответствии со стандартами медицинской помощи, переходит в собственность страховой медицинской организации (п. 4 ст. 28 №326-ФЗ от 29.11.2010). Вместе с тем критерии оценки качества медицинской помощи, предназначенные для проведения экспертизы, вступают в силу только с 2015 года. Именно к этому времени данные критерии должны быть разработаны уполномоченным федеральным органом исполнительной власти на основе соответствующих стандартов медицинской помощи (п. 2 ст. 64 №323-ФЗ).

Неоднозначность имеющейся ситуации с введением стандартов медицинской помощи явились поводом для проведения настоящей работы, которая проводилась в 3 этапа:

1 этап — исследование документов, утверждённых приказами Минздрава России и имеющих название «стандарты медицинской помощи»;

2 этап — исправление технических ошибок и систематизация информации, содержащейся в документах;

3 этап — создание на основе имеющихся стандартов медицинской помощи документов, необходимых для организации оказания медицинской помощи (проекта протокола об оказании медицинской помощи и проекта формуляра обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, оказываемой в медицинской организации).

Для получения необходимой для выполнения работы информации использовались официальные сайты Минздрава России и компании «Консультант-Плюс».

На сайте Минздрава России размещение приказов об утверждении стандартов медицинской помощи с датами регистрации, расположенными в период времени с 04.09.2012 г. по 29.12.2012 г., началось только с 17.01.2013 г.

Регистрация приказов Минюстом России началась только 19.03.2013 г., а последний приказ прошёл регистрацию 28.05.2013 г.

В ходе работы выяснилось, что из 795 приказов, утверждающих стандарты медицинской помощи, на сайте Минздрава России присутствуют только 785 приказов, в том числе 2 приказа из числа утративших силу в соответствии с приказом Минздрава России от 31.07.2013 г. №512н. Ещё два приказа имеют одинаковый номер (№1198н), ещё у двух приказов перепутаны номера и перепутаны приложения, а стандарты, утверждённые приказами №636н и №1141н, имеют абсолютно одинаковое содержание. Остаётся добавить, что на сайте Минздрава России отсутствуют 14 приказов об утверждении стандартов медицинской помощи, имеющихся на сайте «КонсультантПлюс». По состоянию на 01.01.2014 г. на сайте Минздрава России размещены 2 приказа об утверждении стандартов медицинской помощи, которые уже полгода как не зарегистрированы Минюстом России.

При знакомстве с документами выясняется, что в текстах стандартов медицинской помощи выявляются многочисленные ошибки в написании кодов медицинских услуг и лекарственных средств, а также орфографические ошибки. Например, в приказе №885н использован код A11.02.001 вместо A11.01.002, что превращает подкожное введение лекарственных препаратов в биопсию мышцы. В коды вносятся непредусмотренные соответствующими кодификаторами пробелы или знаки (например, A 16.01.003 в приказе №650н или A.13.29.003 в приказе №852н). В двух стандартах первичной медико-санитарной помощи вид оказываемой помощи при описании «модели пациента» указывается как «специализированная».

В ряде приказов отсутствует необходимая информация. Например, в приказе №1522н отсутствуют данные об усреднённом показателе кратности применения рентгенографии лёгких, а в приказе №708н отсутствуют данные о средних суточных и курсовых дозах лекарственных препаратов. Имеются также ошибки в написании наименований лекарственных препаратов (например, Преднизалон вместо Преднизолон в приказе №614н, Цефалетин вместо Цефалотин в приказе №1252).

В стандарте, утверждённом приказом №761н, антибиотик Кларитромицин отнесён, например, к препаратам кальцитонина, являющимся регулятором кальциево-фосфорного обмена. В некоторых стандартах лекарственные препараты имеют равный нулю усреднённый показатель частоты предоставления, т.е. никому не предоставляются, но при этом указываются средние суточные и курсовые дозы (приказы №778н, №1136н). В стандарте, утверждённом приказом №620н, средние суточные и курсовые дозы Дрогитаверина, например, указываются в миллилитрах, а в приказе №1206н дозы Метилпреднизолона — в микрограммах, хотя дозы следовало бы указывать в миллиграммах.

Разнообразие выявляемых ошибок настолько велико, что без предварительной обработки делает невозможным использование утверждённых приказами Минздрава России документов в качестве стандартов, т.е. издаваемых органом государственной исполнительной власти нормативных документов, устанавливающих какие-либо требования. Можно также отметить, что приказы ни к кому не обращаются, не устанавливают никаких ответственных и сроков исполнения, а также не содержат мероприятий, подлежащих исполнению. В самих стандартах медицинской помощи речь идёт только о некой вероятности предоставления медицинских услуг или назначения лекарственных препаратов для медицинского применения (медицинских изделий), включённых в стандарт медицинской помощи. Усреднённый показатель частоты то ли проведения мероприятий, то ли предоставления медицинских услуг, указанных в стандарте медицинской помощи, может быть менее

100%, несмотря на наличие соответствующих медицинских показаний. Указанное в документе мероприятие проводится всем 100% пациентов только в случае, если пациенты соответствуют какой-то «модели», выбранной неизвестно кем.

Следует обратить внимание также на то, что «медицинские услуги» в отличие от просто «услуг», не могут никому предоставляться и не могут никем потребляться. Это обусловлено тем, что «медицинская услуга» — это медицинское вмешательство, выполняемое медицинским работником в виде медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, затрагивающих физическое или психическое состояние человека и имеющих профилактическую, исследовательскую, диагностическую, лечебную, реабилитационную направленность (п.4, п.5 ст. 2 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ). Другими словами, медицинская услуга — это работа, финансируемая государством и выполняемая медицинскими работниками во благо неограниченного круга лиц (всего сообщества), даже если вмешательства производятся в отношении одного человека. В отличие от медицинской услуги услугой для целей налогообложения признаётся предпринимательская деятельность, результаты которой не имеют материального выражения, реализуются и потребляются в процессе осуществления этой деятельности конкретным потребителем, т.е. клиентом, заплатившим собственные деньги или деньги организации, заключившей договор возмездного оказания услуг (п. 5. ст. 38 Налогового кодекса РФ). Медицинская помощь, даже понимаемая не как взаимодействие медицинского работника с заболевшим гражданином, а как некий комплекс мероприятий, направленных на поддержание и (или) восстановление здоровья, включающих в себя предоставление медицинских услуг (п. 3, ст. 2 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ), может иметь стандарты. Но только стандарты, относящиеся к проблемам технического оформления/построения данного комплекса мероприятий. Другими словами, стандарты медицинской помощи, разработанные в соответствии с номенклатурой медицинских услуг и включающие в себя усреднённые показатели частоты предоставления и кратности применения медицинских услуг (п. 4, ст. 37 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ), не могут регламентировать суть работы, выполняемой медицинскими работниками. Это положение закреплено в пункте 7, ст. 80 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ.

Данный пункт закона устанавливает, что стандарты медицинской помощи предназначены для формирования на их основе Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи с учётом порядков оказания медицинской помощи, а не для оказания медицинскими работниками помощи непосредственно заболевшему гражданину.

Выявление технических ошибок, а также их исправление в огромном массиве документов невозможно при использовании так называемого «ручного» режима обработки, поэтому после удаления из документов десятков миллионов излишних знаков (знаков абзаца, пробелов и проч.) текстовый таблиц формат (.doc или .rtf) изменялся на формат электронных таблиц с расширением (.xlsx). В случае создания таблиц в исходных документах с помощью символов, имитирующих столбцы, текст сначала превращался в таблицы с расширением (.doc), а после этого — в электронные таблицы с расширением (.xlsx).

Все документы были разбиты на 3 группы:

- 1 — стандарты скорой медицинской помощи (67 стандартов),
- 2 — стандарты первичной медико-санитарной помощи (268 стандартов),
- 3 — стандарты специализированной медицинской помощи (460 стандартов).

Электронные таблицы формировались двух типов. В таблицы первого типа включались данные об усреднённых показателях частоты предоставления какой-нибудь медицинской услуги пациентам с одним и тем же кодом МКБ-10 и показатели средней кратности применения медицинской услуги одному пациенту (в таблице имеется 2 столбца с разными показателями!). В таблицы второго типа включались лекарственные препараты, виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания, компоненты крови, а также медицинские изделия, имплантируемые в организм человека. В результате выполненной работы вместо 795 файлов с множеством таблиц были получены 3 файла, содержащие по две электронные таблицы. При желании любой пользователь легко может свести полученные таблицы в одну таблицу или же для работы с таблицами воспользоваться любой СУБД (Система Управления Базой Данных).

С целью систематизации исходных данных была проведена следующая работа:

1. коды нозологических единиц приведены в соответствие с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10);
2. коды медицинских услуг и их расшифровка была приведена в соответствие с Номенклатурой медицинских услуг, утверждённой приказом от 27.12.2011 г. №1664н Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации;
3. в таблицы, содержащие данные об усреднённых показателях частоты предоставления и кратности применения медицинских услуг, внесены данные о размере условных единиц трудозатрат (УЕТ для врача и м/сестры) в соответствии с Номенклатурой работ и услуг в здравоохранении (номенкла-

тура утверждена 12.07.2004 г. Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации);

4. коды и названия лекарственных препаратов приведены в соответствие с кодами и названиями групп/подгрупп Анатомо-терапевтической и химической (Anatomical Therapeutic Chemical — АТС) классификации;
5. в таблицы, содержащие данные о лекарственных препаратах, дополнительно внесены названия фармакологических групп, международные непатентованные наименования (МНН) или другие замещающие МНН названия в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств;
6. тексты, описывающие возрастную категорию и пол пациентов, фазу, стадию и осложнения заболевания, а также вид, условия и форму оказания медицинской помощи, были по возможности стандартизированы.

Все таблицы, размещенные в исходных документах строго друг под другом, были сдвинуты относительно друг друга так, чтобы образовалась «лесенка». Изменение формата файлов, приведение всего контента в соответствие с действующими классификаторами, изменение размещения таблиц относительно друг друга, а также установка функции автоматической фильтрации/сортировки данных предоставило возможность каждому пользователю, владеющему техникой работы с электронными таблицами, практически мгновенно получать ответ на любой запрос из всего массива стандартов медицинской помощи. Скрывая или открывая нужные столбцы, а также используя различные установки фильтров, можно подготовить интересующую информацию в компактном виде и направить результаты на печать или сохранять в отдельном файле любого формата. Использование функции построения сводных таблиц позволяет построить (сформировать) за несколько секунд новую электронную таблицу любой степени сложности путём перемещения названий столбцов исходной таблицы в названия строк или заголовков столбцов вновь формируемой таблицы с одновременным проведением различных математических операций с данными в выбранных полях и форматированием полученного результата.

Предложенный вариант заполнения таблиц позволяет в течение нескольких секунд выявлять технические ошибки по всей массе документов. Например, просмотр гистологического препарата в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи при витилиго в дневном стационаре, проводится с усреднённым показателем частоты предоставления этой услуги равным 5, т.е. 500% пациентов (приказ Минздрава России от 28.12.2012 г. №1602н). В соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи детям

при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека, медицинские работники со средним и начальным медицинским образованием могут осуществлять не только наблюдение и уход за пациентом, но проводить компьютерные томографические исследования, а также биопсию трахеи и бронхов при бронхоскопии (приказ от 24.12.2012 г. №1512н).

Созданные таблицы позволяют не только выявлять ошибки, но и моментально вносить исправления, а также добавлять любую нужную пользователю информацию (стоимость УЕТ, данные о вхождении в перечень ЖНВЛП, торговые названия и т.д.), необходимую, например, для проведения экономических расчётов или для проведения анализа реальной ситуации в каждой медицинской организации.

Анализ 795 утверждённых приказами стандартов медицинской помощи, позволил получить следующие основные статистические данные.

В стандартах скорой медицинской помощи было использовано 254 кода 3-хзначных рубрик МКБ-10, первичной медико-санитарной помощи — 290 кодов, и в стандартах специализированной медицинской помощи — 428 кодов. С учётом подрубрик количество кодов составило соответственно 325, 727 и 1106.

Во все стандарты включены 693 кодов 3-хзначных рубрик, а с учётом подрубрик — 1694 кода. В МКБ-10 имеется 2036 кодов 3-хзначных рубрик, а с учётом подрубрик — 14494 кодов. В 19 классов МКБ-10, в которые включены болезни, входят 1580 кодов 3-хзначных рубрик или 10106 кодов с учётом подрубрик. Таким образом, в стандартах медицинской помощи использовано 43,9% рубрик и 16,8% подрубрик из числа возможных при кодировании болезней.

В стандартах специализированной медицинской помощи было использовано 2952 кодов медицинских услуг, в стандартах первичной санитарно-медицинской помощи использовано 1506 кодов, а в стандартах скорой медицинской помощи — всего 53 кода медицинских услуг. Всего во всех стандартах было использовано 3265 кодов (50,1%) из 6513 кодов, имеющих в Номенклатуре медицинских услуг (приказ Минздравсоцразвития от 27.12.2011 г. №1664н), из которых только 3044 (46,7%) медицинских услуги имеют данные об УЕТах.

Анализ частоты включения тех или иных медицинских услуг в стандарты медицинской помощи (рейтинговый анализ) показал, что ассортимент из 682 медицинских услуг (20,9% от общего ассортимента медицинских услуг) способен на 80% обеспечить ассортимент медицинских услуг, входящих в стандарты медицинской помощи. Это полностью согласуется с принципом Парето, который в наиболее общем виде формулируется как «20% усилий дают 80% результата, а остальные 80% усилий — лишь 20% результата». Наиболее часто в стандарты медицинской помощи включались: анализ крови биохими-

ческий общетерапевтический; анализ мочи общий; общий (клинический); анализ крови развёрнутый; регистрация электрокардиограммы и рентгенография лёгких. Следующие 5 рейтинговых мест заняли следующие медицинские услуги: определение антигенов классов М, G к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 в крови; определение антигена к вирусу гепатита В в крови; определение антигенов классов М, G к вирусному гепатиту С в крови; проведение реакции Вассермана; определение антигенов классов М, G к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 в крови. Анализ также выявил 860 медицинских услуг (26,3% от общего числа медицинских услуг, включённых в стандарты), которые были включены только лишь в какой-нибудь один единственный стандарт медицинской помощи. К числу таких медицинских услуг относятся, например, медицинских услуги по реабилитации пациента, перенёсшего трансплантацию лёгких, или применение грелки и т.п.

Общий ассортимент лекарственных средств, включённых в стандарты медицинской помощи, составил 390 фармакологических групп, включающих 1136 названий по МНН (или замещающих их названий), из которых только 498 входят в перечень ЖНВЛП (40,5%), а также 18 торговых названий лекарственных препаратов, не имеющих МНН. Кроме того, в стандарты включены 4 названия лекарственных препаратов, не зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств, т.е. не разрешённые к применению на территории Российской Федерации (Метилкобаламина таблетки покрытые оболочкой, Никотинамид, Суксаметония бромид и Фоллитропин альфа+Лутропин альфа).

Стандарты специализированной медицинской помощи содержат лекарственные средства из 356 фармакологических групп, включающих 1009 МНН или замещающих их названий, а также 16 торговых названий лекарственных препаратов, не имеющих МНН. В перечень ЖНВЛП входит всего 466 (45,4%) МНН из числа МНН лекарственных препаратов, включённых в стандарты специализированной медицинской помощи.

Стандарты первичной медико-санитарной помощи содержат лекарственные средства из 300 фармакологических групп, включающих 829 МНН или замещающих их названий, а также 7 торговых названий лекарственных препаратов, не имеющих МНН. В перечень ЖНВЛП входит всего 423 (50,6%) МНН из числа МНН, входящих в стандарты первичной медико-санитарной помощи.

Стандарты скорой медицинской помощи содержат лекарственные средства из 61 фармакологической группы и включают 94 МНН или группировочных наименований, из них соответствуют перечню ЖНВЛП всего 83 (85,6%) МНН из числа МНН, включённых в стандарты. Дополнительно можно отметить, что Перечню лекарственных средств, предна-

значенного для комплектации укладок выездных бригад скорой медицинской помощи (приказ от 11.06.2010 г. №445н Минздравсоцразвития), соответствуют только 69 (71,1%) позиций.

Анализ частоты включения тех или иных лекарственных средств (рейтинговый анализ) в стандарты медицинской помощи показал, что ассортимент из 299 лекарственных средств (по МНН), составляющих 25,9% от общего ассортимента, способен на 80% обеспечить ассортимент лекарственных средств, входящих в стандарты медицинской помощи.

Наиболее часто в стандарты медицинской помощи включались: Натрия хлорид, Преднизолон, Диазепам, Лидокаин, Йопромид, Диклофенак, Трамадол, Дексаметазон, Цефтриаксон, Флуконазол.

Анализ также выявил лекарственные средства 184 МНН (16,0% от общего числа лекарственных средств, включённых в стандарты), которые были включены только лишь в какой-нибудь один единственный стандарт медицинской помощи. К числу таких лекарственных средств относятся, например, Эрлотиниб, Эстриол, Этакриновая кислота, Этинилэстрадиол, Этифоксин.

Проведённый анализ показал, что при формировании стандартов медицинской помощи не было учтено установленное законом положение о том, что при оказании гражданам медицинской помощи обеспечение лекарственными препаратами должно осуществляться преимущественно лекарственными препаратами, входящими в перечень ЖНВЛП, стоимость которых не подлежит оплате за счёт личных средств граждан. Назначение и применение по медицинским показаниям лекарственных препаратов, не входящих в перечень ЖНВЛП, возможно в случаях их замены из-за индивидуальной непереносимости, а также по жизненным показаниям (п. 2, ст. 80 Федерального закона от 21.11. 2011 г. №323-ФЗ). Практически аналогичное требование содержится в п. 5 статьи 37 от 21.11. 2011 г. №323-ФЗ. В соответствии с этим пунктом назначение и применение лекарственных препаратов для медицинского применения, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии. Однако совпадение ассортимента лекарственных средств, входящих в перечень ЖНВЛП и в стандарты медицинской помощи в пределах 40,5% делают проблематичным для лечащих врачей выбор лекарственных средств, назначение и применение которых возможно без каких-либо ограничений.

Назначение лекарственных средств невозможно также в связи с тем, что в стандартах медицинской помощи отсутствуют данные о формах выпуска (лекарственных формах), от чего зависит включение лекарственных препаратов в перечень жизненно

необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Отсутствуют также дозировки, а тем более отсутствуют названия торговых позиций (лекарственных). Вместе с тем именно для каждой торговой позиции производителями продукции разрабатываются отдельные инструкции по применению, учитывающие не только комплектацию, но и особенности первичной и вторичной упаковки. В стандартах медицинской помощи осталась только информация в виде практически ничего не говорящих кодов АТХ-классификации с названиями групп или подгрупп товарных позиций при отсутствии самих торговых позиций.

Таким образом, применение утверждённых приказами Минздрава стандартов медицинской помощи в практическом здравоохранении невозможно. В настоящее время отсутствуют единые подходы к разработке и внедрению нормативных документов системы стандартизации в здравоохранении, что ограничивает возможность повышения эффективности использования имеющихся ресурсов и существенно тормозит развитие государственной системы оказания медицинской помощи гражданам

Часть II.

Возможность использования стандартов медицинской помощи в качестве основы при организации оказания медицинской помощи

При отсутствии методов объективной оценки оказания медицинской помощи для принятия управленческих решений в настоящее время преимущественно используются только статистические данные с опорой на финансовые рычаги, что не позволяет оказывать адекватное и оперативное влияние на проведение лечебно-диагностического процесса в медицинских организациях

Вместе с тем образовавшийся разрыв между органами исполнительной власти в сфере здравоохранения, фондами ОМС и медицинскими организациями, участвующими в реализации Государственной программы бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, может быть преодолен. Это может произойти в случае, если в каждой медицинской организации будет на основе утверждённых Минздравом России стандартов медицинской помощи составлен и экономически обсчитан протокол об оказании медицинской помощи в условиях данной медицинской организации, а также сформирован стандарт обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи. Протокол об оказании медицинской помощи, содержащий информацию о реально осуществляемых медицинских вмешательствах, оформляется в качестве приложения к договору на оказание и оплату медицинской помощи, заключаемому между страховой медицинской организацией и медицинской организацией (рис. 1).

Протокол № _____ от _____ 2013г.

Об оказании специализированной медицинской помощи гражданам в условиях ГУЗ "В-ская клиническая больница"

Настоящим устанавливается следующее:

1. врачи ГУЗ "В-ская клиническая больница" обязуются обеспечить оказание медицинской помощи больным, исходя из поставленной цели и решая поставленные задачи с помощью проведения перечисленных ниже мероприятий, необходимых для диагностики заболевания (состояния), используя инструментальные и лабораторные методы исследования, а также иные медицинские услуги, необходимые для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением;
2. администрация ГУЗ "В-ская клиническая больница" обязуется обеспечить возможность оказания медицинской помощи с применением перечисленных ниже манипуляций и процедур, входящих в стандарты медицинской помощи, утвержденные приказами Минздрава России.

Цель деятельности по оказанию специализированной медицинской помощи: стабилизация деятельности основных органов и систем у находящихся на лечении больных

Задачи, решаемые в ходе лечебно-диагностического процесса:

- а) выявление основных патогенетических механизмов развития декомпенсации деятельности органов и систем у больных.
- б) уменьшение степени выраженности нарушений показателей гомеостаза, коррекция деятельности органов и систем, минимизация расстройств и нарушений обмена веществ.

Перечень мероприятий, выполняемых медицинскими работниками ГУЗ "В-ская клиническая больница" при оказании медицинской помощи

Наименование медицинской услуги
Анализ крови биохимический общетерапевтический
Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)
Бактериологическое исследование крови на стерильность
Общий (клинический) анализ крови развернутый
Пульсоксиметрия
Рентгенография легких

Критерии признания случая оказания медицинской помощи законченным случаем:

- А) стабилизация или нормализация основных показателей, характеризующих деятельность важнейших органов и систем (пульс, ЧСС, АД, ЧДД, сознание);
- Б) стабилизация или регресс клинических проявлений заболевания органов и систем у больного, нормализация или стабилизация лабораторных/функциональных показателей.
- В) направление больного на продолжение лечения в амбулаторно-поликлинических условиях или в условиях специализированного клинко-диагностического центра.

Финансирование

Общая сумма финансовых средств, выделяемых на оказание медицинской помощи с использованием медицинских услуг, включенных в стандарты специализированной медицинской помощи, утвержденных приказами Минздрава России составляет _____ тыс. рублей (расчет прилагается).

Общая сумма финансовых средств, выделяемых на оказание медицинской помощи с использованием лекарственных средств, включенных в формуляр обеспечения лекарственными средствами, составленного на основе стандартов специализированной медицинской помощи, составляет _____ тыс. рублей (расчет прилагается).

Главный врач

Дата

Рис. 1. Проект оформления протокола об оказании медицинской помощи

Для приобретения на фармацевтическом рынке медикаментов, необходимых для лечебного процесса, требуется оформление технического задания, содержащего информацию не только о названии действующего вещества по МНН, но также и информацию о других технических условиях, существенно влияющих на потребительские свойства приобретаемого товара и его цену. К таким условиям по отношению к лекарственным средствам относятся дозировка и форма выпуска. В части случаев принципиально важным может быть указание на количество разовых доз в потребительской упаковке, комплектацию и свойства упаковки. Отсюда следует,

что организация и оказание медицинской помощи на основе стандартов медицинской помощи невозможно без внесения в перечни лекарственных препаратов, включенных в стандарты медицинской помощи, дополнительных сведений в виде дозировок, форм выпуска продукции (лекарственных форм), фасовки, а иногда даже торговых наименований и информации о производителе продукции. Понятно, что в рамках стандартов медицинской помощи, утверждаемых на федеральном уровне, сделать это невозможно в связи с необходимостью соблюдения требований Федерального закона от 26.07.2006 г. №135-ФЗ «О защите конкуренции». Однако можно

**Стандарт обеспечения лекарственными средствами лечебного процесса,
проводимого по поводу проблем, обусловленных заболеваниями системы кровообращения
(класс IX коды 100-199)**

Фармакологическая группа	Международные непатентованные наименования	Лекарственная форма и дозировка	Кол-во доз в уп-ке
альфа- и бета-адреноблокатор	Карведилол	таб. 6,25 мг	№30
альфа2-адреномиметик центральный	Клонидин	р-р в/в введ. 0.1 мг/мл, 1 мл - амп.	№10
	Моксонидин	таб.п/пл/о 0.2 мг	№30
ангиотензина II рецепторов антагонист	Валсартан	таб. п/о 40мг	№28
	Ирбесартан	таб. 150мг	№14
	Кандесартан	таб. 8мг	№28
	Лозартан	таб.п/о 50 мг	№30
	Олмесартана медоксомил	таб. пл/о 10мг	№28
	Телмисартан	таб. 40мг	№14
	Эпросартан	таб. 600 мг	№14

Рис. 2. Пример оформления стандарта лекарственного обеспечения медицинской помощи

**Формулярный перечень лекарственных средств,
приобретенных для обеспечения лечебного процесса, проводимого по поводу проблем,
обусловленных заболеваниями системы кровообращения (класс IX коды 100-199)**

Фармакологическая группа	Международные непатентованные наименования	Лекарственная форма и дозировка	Кол-во доз в уп-ке	Частота предоставления	ССД (мг)	СКД (мг)	Входит в ГЖНВЛП (2012-14г.г.)	Торговое наименование	Зарегистрирована в руб.	Цена 1 ед. (табл., ампл.)	Производитель
альфа- и бета-адреноблокатор	Карведилол	таб. 6,25 мг	№30	0,2	25	500	да	Акридиол таблетки 6,25 мг, 10 шт. - упаковки контурные ячейковые (3) - пачки картонные №30	167,77	5,59	ОАО «АКРИХИН» - Россия
альфа2-адреномиметик центральный	Клонидин	р-р в/в введ. 0.1 мг/мл, 1 мл - ампл.	№10	0,1	0,15	1,5	да	Клофелин раствор для внутривенного введения 0.1 мг/мл, 1 мл - ампулы пачки картонные №10	13,56	1,36	ОАО Дальхимфарм - Россия
	Моксонидин	таб. п/пл/о 0.2 мг	№30	0,1	0,2	2	да	Моксогамма таблетки покрытые пленочной оболочкой 0.2 мг, упаковки ячейковые контурные №30	182,44	6,08	* Пр. - Артезан Фарма ГмбХ и Ко.КГ - Германия
ангиотензина II рецепторов антагонист	Валсартан	таб. п/о 40мг	№28	0,07	80	800	нет	Вальсакор таб. п/о 40мг №28			KRKA d.d.
	Ирбесартан	таб. 150мг	№14	0,07	150	1500	нет	Апровель таб. 150мг №14			Sanofi-Winthrop Industrie
	Кандесартан	таб. 8мг	№28	0,07	16	160	нет	Атаканд таб. 8мг №28			AstraZeneca
	Лозартан	таб.п/о 50 мг	№30	0,5	50	1750	да	Блоктран таблетки покрытые оболочкой 50 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные №30	114,24	3,81	ОАО "Фармстандарт-Лексредства" - Россия
	Олмесартана медоксомил	таб. пл/о 10мг	№28	0,07	20	200	нет	Кардосал таб. пл/о 10мг №28			* Данич Санкио Юроуп ГмбХ/Берлин-Хеми А
	Телмисартан	таб. 40мг	№14	0,07	40	400	нет	Микардис таб. 40мг №14			Boehringer Ingelheim
	Эпросартан	таб. 600 мг	№14	0,07	600	6000	нет	Навитен таб 600 мг №14			Сотекс

Рис. 3. Пример оформления формулярного перечня лекарственных средств.

**Формуляр обеспечения лекарственными средствами лечебного процесса,
проводимого по поводу проблем, обусловленных заболеваниями системы кровообращения
(класс IX коды 100-199)**

Блоки МКБ 10	Наименование блоков МКБ-10	Фармакологическая группа	Международные непатентованные наименования	Лекарственная форма и дозировка	Торговое наименование ЛС, разрешенных для использования всем врачам	Торговое наименование ЛС, используемых по разрешению зав. отделений
I10-I15	Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	альфа- и бета-адреноблокатор	Карведилол	таб. 6,25 мг	Акридиол	
I20-I25	Ишемическая болезнь сердца	альфа2-адреномиметик центральный	Клонидин	р-р в/в введ. 0.1 мг/мл, 1 мл - ампл.	Клофелин	
I30-I52	Другие болезни сердца		Моксонидин	таб.п/пл/о 0.2 мг	Моксогамма	
I60-I69	Цереброваскулярные болезни	ангиотензина II рецепторов антагонист	Валсартан	таб. п/о 40мг	Вальсакор	
			Ирбесартан	таб. 150мг	Апровель	
			Кандесартан	таб. 8мг	Атаканд	
			Лозартан	таб.п/о 50 мг	Блоктран	
			Олмесартана медоксомил	таб. пл/о 10мг	Кардосал	
			Телмисартан	таб. 40мг	Микардис	
			Эпросартан	таб. 600 мг	Навитен	

Рис. 4. Пример оформления формуляра по одному из классов МКБ-10

воспользоваться правом каждой организации разрабатывать и утверждать стандарты самостоятельно исходя из необходимости применения этих стандартов для совершенствования выполнения работ, а также для использования полученных в различных областях знаний результатов исследований и разработок (рис. 2).

Применение статьи 17 Федерального закона от 27.12.2002 г. №184-ФЗ «О техническом регулировании» в данном случае вполне обосновано, т.к. речь идёт не о регулировании процесса оказания медицинской помощи, а о планировании затрат финансовых средств и о приобретении лекарственных средств. Без проведения процедур планирования совершенно невозможно выполнить Федеральный закон от 05.04.2013 г. №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

После приобретения лекарственных средств по техническим заданиям, разработанным в соответствии со стандартами лекарственного обеспечения, утверждёнными в каждой медицинской организации, необходимо решить вопросы, связанные с:

1. повышением эффективности применения лекарственных средств;
2. обеспечением рациональности использования лекарственных средств;
3. организацией деятельности систем учёта и регулирования потребления лекарственных средств, а также контроля над соответствием назначенного лечения установленному диагнозу.

Многолетний опыт показывает, что данные вопросы решаются при использовании информационной системы — так называемой формулярной системы обеспечения медицинской помощи лекарственными средствами. В основе деятельности этой системы лежит формуляр, т.е. особой формы перечень, имеющий, в отличие от реестров и регистров, объёмную структуру. Формуляр обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи позволяет учитывать во взаимосвязи изменение как минимум трёх не связанных между собой блоков данных — данные о структуре заболеваемости среди граждан, обращающихся за медицинской помощью, данные о приобретённых лекарственных средствах, а также финансово-экономические показатели.

Формуляр обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи (далее — Формуляр) создаётся достаточно просто. Для этого необходимо к стандартам обеспечения лекарственными средствами лечебного процесса добавить данные, указываемые поставщиками лекарственных средств в спецификациях, являющихся обязательным приложением к заключаемым контрактам. В состав этих данных входит: торговое наименование, форма выпуска, фасовка, цена потребительской упаковки с учётом НДС, а также страна и название фир-

мы-производителя. В результате добавления данных стандарт обеспечения лекарственными средствами лечебного процесса превращается в так называемый формулярный перечень лекарственных средств (рис. 3).

Формуляр создаётся в результате перенесения позиций формулярного перечня лекарственных средств в таблицы, созданными для каждого класса МКБ-10 с указанием кодов МКБ-10, информирующих о наиболее частых поводах для обращения за медицинской помощью.

Столбец, содержащий торговые наименования медикаментов, закупленных для обеспечения лечебного процесса и использование которых разрешено всем лечащим врачам, желательно разбить на два столбца, т.к. некоторые медикаменты (входящие в ПККН, закупленные в ограниченном количестве и проч.) могут быть назначены лечащим врачом-ординатором только после предварительного согласования с заведующим отделением. Это полностью согласуется с требованиями приказа Минздравсоцразвития от 12.02.2007 г. №110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания».

В случае объединения отдельных кодов МКБ-10 в блоки появляется возможность для внедрения эффективных способов финансирования деятельности медицинских организаций на основе выделения клинко-статистических групп с учётом реальной стоимости медикаментов, использованных в процессе оказания помощи больным (рис. 4).

Показатель фактической частоты предоставления лекарственных средств можно получить после внесения из листов назначений данных о количестве полученных больными разовых доз (ампул, таблеток и т.д.) в соответствующий столбец, расположенный справа от формуляра. Можно получать также реальные данные о стоимости лекарственных средств, использованных в процессе оказания медицинской помощи по каждому случаю госпитализации, по отдельным кодам или классам МКБ-10, а также множество иной информации в результате проведения различных видов анализа.

Следует обратить внимание на то, что в Формуляре нет прямой связи между кодами МКБ-10 и наименованиями лекарственных средств, как это имеет место в публикуемых Регистрах Лекарственных Средств (РЛС). Право на выбор конкретной фармакологической группы лекарственного средства, необходимого для оказания медицинской помощи больному, предоставляется лечащему врачу, который может выбрать при наличии показаний (например, наличие сопутствующего заболевания) лекарственные средства из Формуляров, относящихся к разным классам МКБ-10. А вот движение слева направо внутри фармакологической группы чётко

детерминировано, т.к. фармакологические группы разделены сплошными горизонтальными линиями, не позволяющими лекарственные средства одной фармакологической группы перепутать с лекарственными средствами из другой фармакологической группы.

Видимая часть «стрелы» заканчивается невидимой частью, содержащей информацию в скрытых столбцах. Невидимая часть, скрывающаяся при распечатке документа, содержит ячейки с предустановленными формулами, необходимыми для автоматизированного расчёта стоимости лекарственных средств, использованных в процессе лечения конкретного больного или группы больных, а также со всей прочей информацией, содержащейся в формулярном перечне приобретённых лекарственных средств, но не использованной в открытой части Формуляра. Такое построение перечня позволяет, скрывая столбцы и строки с ненужной в данный момент информацией и открывая столбцы и строки с необходимой информацией, получать без изменения внутреннего содержания документы, отображающие различные стороны процесса лекарственного обеспечения медицинской помощи и несущие различную функциональную нагрузку. Например, если открытыми останутся только названия фармакологических групп, МНН, формы выпуска («лекарственные» формы) и дозировки, то документ вновь приобретёт форму стандарта обеспечения лекарственными средствами лечебного процесса. Если же скрыть строки с названиями классов МКБ-10 и заголовками столбцов, то получится исходный «формулярный перечень».

После согласования в органе управления здравоохранением и в территориальном фонде ОМС Формуляр из документа, информирующего врачей медицинской организации о возможности применения лекарственных средств, превращается в официальный документ, обозначаемый как договор присоединения. В соответствии со статьей 428 Гражданского Кодекса РФ договором присоединения признаётся договор, условия которого определены одной из сторон в формулярах или иных стандартных формах и могли быть приняты другой стороной не иначе, как путём присоединения к предложенному договору в целом. Присоединившаяся к договору сторона вправе потребовать расторжения или изменения договора, если договор присоединения исключает или ограничивает ответственность другой стороны за нарушение обязательств, либо содержит другие явно обременительные для присоединившейся стороны условия, которые она не приняла бы при наличии у неё возможности участвовать в определении условий договора. Другими словами, договор будет согласован только в том случае, если медицинская организация представит доказательства соответствия закупленных лекарственных средств:

1. стандартам медицинской помощи (по МНН);
2. ценам, зарегистрированным в Государственном реестре предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП (с учетом торговых надбавок);
3. уровню и видам оказываемой медицинской помощи в данной медицинской организации, а также структуре заболеваемости у лиц, обратившихся за медицинской помощью.

Дополнительно представляются данные о том, что имеющаяся в распоряжении медицинской организации сумма финансовых средств позволяет приобретать лекарственные средства, не входящие в утверждённые стандарты медицинской помощи и Перечень ЖНВЛП, но необходимые для оказания медицинской помощи в связи с имеющимися доказанными данными о клинических и экономических преимуществах планируемых к приобретению лекарственных средств.

Необходимость предоставления этих данных для осуществления контроля целевого использования финансовых средств основана на статьях 35 и 44 от 29.11.2010 г. №326-ФЗ, условиях ежегодного утверждения Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также зафиксирована в большом количестве других нормативных правовых актов. В случае использования возможностей, предоставляемых формулярной системой обеспечения лекарственными средствами медицинской помощи, а также при наличии протоколов об оказании медицинской помощи медицинская организация не будет испытывать никаких трудностей с предоставлением этих данных. Вместе с тем предлагаемые технологии являются развитием системы стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Эти технологии позволяют использовать единые подходы при разработке и внедрении норм и правил; систем учёта и контроля; систем повышения эффективности использования ограниченных ресурсов и результативности трудовой деятельности медицинских работников, а также стимулирует медицинских работников к постоянному повышению уровня профессиональной подготовки за счёт соответствующего повышения уровня оплаты их труда.

Выполненная работа показала, что утверждённые приказами Минздрава России стандарты медицинской помощи не могут использоваться как документы прямого действия, но после проведения дополнительной обработки вполне могут применяться в качестве основы для организации оказания медицинской помощи с использованием технологий, позволяющих обеспечить создание единого информационного пространства для организаций системы здравоохранения.

ПОДПИСКА НА 2014 ГОД



Рецензируемый медицинский журнал

Публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Через редакцию Вы можете оформить подписку на журнал.

Стоимость годовой подписки на 2014 г. всего 1920 рублей (НДС не облагается).

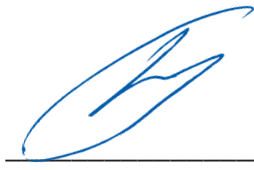
За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки ООО «Издательство ОКИ» к Елене Афанасьевой по:
телефону: **+7(916)986-04-65**

e-mail: **eva88@list.ru**

сайт: **www.ClinVest.ru**



СЧЁТ № ККП/2014

Наименование заказчика (или Ф.И.О.):					
ИНН (юрлица):					
Адрес доставки с индексом:					
Телефон (с кодом города):					
Платательщик:					
№	Наименование товара	Единица измерения	Кол-во	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Годовая подписка на журнал «Качественная клиническая практика» 2014 г.	комплект	1	1920,00	1920,00
Итого:					1920,00
М.П. 		К оплате: Одна тысяча девятьсот двадцать руб. 00 коп. НДС не облагается на основании пункта 2, статьи 346.11, глава 26.2 НК РФ			
		Руководитель предприятия  (Белусов Д.Ю.)			

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЁЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН / КПП 7721253233 / 772101001 ООО «Издательство ОКИ»	Расч. сч. №	40702810838360029819
Банк получателя:	БИК	044525225
В ОАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. Москва	Корр. сч. №	30101810400000000225

ГЛАВНОЕ СОБЫТИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ОТРАСЛИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

IMF V МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ **5** лет

ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ – ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ

15–17 апреля 2014 года

КИЕВ
ЭКСПО ПЛАЗА ufi
Украина, Киев,
ул. Салютная, 2-Б

При поддержке:

- Кабинета Министров Украины
- Комитета Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения
- Министерства здравоохранения Украины
- Министерства здравоохранения АР Крым
- Государственной службы Украины по лекарственным средствам

Партнеры:



Организаторы:

Национальная академия
медицинских наук Украины

Генеральный партнер: **TOSHIBA**
Leading Innovation >>>

Соорганизаторы:



Официальный партнер: Mercedes-Benz

Социальный партнер: Социальное Развитие Украины

Международные партнеры: TÜRKEL FAIR ORGANIZATION

MEDRadiology

MEDLab

MEDTech

MEDSolutions

MEDRehab&Physio

MEDCleanTech

MEDInnovation

MEDDent

MEDEsthetics

MEDICAEXPO – МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

PHARMAEXPO – МЕЖДУНАРОДНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА

- Новинки фармацевтической продукции
- Инновации и технологии
- Международное участие



III МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОНГРЕСС

«Внедрение современных достижений медицинской науки
в практику здравоохранения Украины»

- НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ
- ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ
- ШКОЛЫ И МАСТЕР-КЛАССЫ НА ДЕЙСТВУЮЩЕМ ОБОРУДОВАНИИ
- УКРАИНСКИЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ ДОКЛАДЧИКИ-ЭКСПЕРТЫ ОТРАСЛИ
- ИННОВАЦИОННЫЕ РЕШЕНИЯ
- ПРЕДУСМОТРЕНА ВЫДАЧА СЕРТИФИКАТОВ

Международные информационные партнеры:

Генеральный стратегический партнер: **ЗАСЛАНСКИЙ**

Генеральный интернет-партнер: **ZDOROV-INFO**
украинский медицинский портал

Генеральный информационный партнер выставки PHARMAEXPO: **АПЕНА**
www.apena.ua

Информационный партнер: **Ф**армакокинетика
фармакодинамика

CanBioTech

Trade+Winds

Proven Trade Contacts

Medgate today

PlacidWay

Официальные информационные партнеры: Фармацевтический Курьер

Therapia

МЕДНИГА

Здоров'я України

СТАНЬ ЧАСТЬЮ МАСШТАБНОГО МЕЖДУНАРОДНОГО СОБЫТИЯ!

По вопросам участия в Форуме:

+380 (44) 526-93-09

@ med@lmt.kiev.ua

По вопросам участия в Конгрессе:

+380 (44) 526-92-89

@ pharm@lmt.kiev.ua

www.pharmcomplex.com

www.medforum.in.ua



Маркет Аксес Солюшенс – это комплекс услуг по продвижению лекарственных средств, медицинского оборудования и медицинских технологий



Миссия:

Выявляя и продвигая новые медицинские технологии, повышать качество оказания медицинской помощи и эффективность системы здравоохранения

Фокус:

- Формирование уникального восприятия ценности продукта
- Позиционирование продукта на рынке
- Определение целевых областей применения
- Эффективное взаимодействие PR

Наши услуги:

- Анализ рынка и системы здравоохранения
- Маркетинговые исследования
- Разработка стратегии
- Регуляторные задачи
- Клинические исследования
- Оценка медицинских технологий
- Определение ценовой политики и целевого финансирования
- Построение эффективных бизнес-процессов для фармацевтических компаний



Мы всегда рады сотрудничеству:

☎ +7 (495) 664-32-70

✉ info@marketaccess.ru

🌐 www.Market-Access-Solutions.ru

