

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№1 2018



Я УНИКАЛЕН

КАЖДЫЙ ПАЦИЕНТ С ДИСТОНИЕЙ

НУЖДАЕТСЯ В ИНДИВИДУАЛЬНОМ
ПОДХОДЕ

 **Ксеомин**
Ботулинический токсин типа А
ДОСТИЖЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЦЕЛИ

Ксеомин. Регистрационное удостоверение №ЛСР-004746/08. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. **Состав (1 флакон):** ботулинический токсин типа А 50 ЕД (или 100 ЕД), сахара 4,7 мг, сывороточный альбумин человека 1,0 мг. **Показания к применению:** блефароспазм, идиопатическая цервикальная дистония (спастическая кривошея) преимущественно ротационной формы, спастичность руки после инсульта, гиперкинетические складки (мимические морщины) лица, спастическая эквинусная и эквиноварусная деформация стопы при детском церебральном параличе у детей в возрасте от 2 до 18 лет. **Противопоказания:** Препарат противопоказан людям с аллергией к компонентам препарата, при нарушениях нервно-мышечной передачи. Препарат не вводят при повышенной температуре и острых инфекционных или неинфекционных заболеваниях. **Способ применения и дозы:** Препарат могут вводить только врачи, обладающие специальной подготовкой, а также опытом обращения с ботулиническим токсином. Дозировку и количество мест инъекций в мышцу врач устанавливает для каждого пациента индивидуально. **Побочное действие:** В редких случаях возможны побочные реакции в виде птоза, сухости глаз, дисфагии, мышечной слабости, головной боли, нарушения чувствительности, которая полностью обратима и имеет временный характер. **Производитель:** «Мерц Фарма ГмбХ и Ко.КГаА» D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне*
ООО «Мерц Фарма» 123112, Москва, Пресненская наб, 10, блок С «Башня на набережной».
Тел: (495) 653 8 555, Факс: (495) 653 8 554

* Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Реклама

**№1
2018 г.**



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С.К.**

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

**Научный редактор:
Белоусов Д.Ю.**

Редакционная коллегия

Ашихмин Я.И.	Омельяновский В.В.
Батурин В.А.	Решетько О.В.
Верлан Н.В.	Спаский А.А.
Вольская Е.А.	Сычёв Д.А.
Гуревич К.Г.	Ушколова Е.А.
Елисеева Е.В.	Фитилёв С.Б.
Звартау Э.Э.	Фролов М.Ю.
Карпов О.И.	Хохлов А.Л.
Кетова Г.Г.	Чеберда А.Е.
Крысанов И.С.	Чельцов В.В.
Морозова Т.Е.	Явелов И.С.
Незнанов Н.Г.	

Выпускающая группа

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор
ООО «Издательство ОКИ»
подписка
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
сайт: www.izdat-oki.ru

Жук Елена Владимировна
Дизайн и верстка
e-mail: elenazuk70@mail.ru

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Elpub)
Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS
Подписано в печать: 29.05.2018.
Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
115093, г. Москва, Партийный переулок,
д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11
Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 28.05.2001 г.

Номер свидетельства о регистрации № 77-9142.
ISSN 2588-0519

Оформить подписку можно через «Агентство «Книга-Сервис»
или каталог «Пресса России» — **подписной индекс 45071**

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

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

Сайты

PharmacoKinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoGenetics-
PharmacoGenomics.ru

Журналы

Фармакогенетика и Фармакогеномика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация
Антибиотики и Химиотерапия
Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-Ok.ru
Центр Фармакоэкономических Исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С.К. 3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономический анализ применения
агонистов рецепторов тромбопоэтина для терапии
хронической идиопатической тромбоцитопенической
пурпуры у взрослых
Пядушкина Е.А., Фролов М.Ю., Шуваев В.А., Рогов В.А. 4

Фармакоэкономическая оценка применения
мирабегрона: результаты анализа влияния
на бюджет здравоохранения
Колбин А.С., Виллом И.А., Проскурина М.А., Балыкина Ю.Е. 15

Фармакоэкономический анализ применения
препарата Целлекс® при лечении
ишемического инсульта
Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. 25

Фармакоэкономическая целесообразность
применения комбинированного препарата Везомни
по сравнению с комбинацией тамсулозина
и солифенацина в виде монопрепаратов
Зырянов С.К., Дьяков И.Н. 35

Фармакоэкономический анализ применения
лекарственного препарата дексаметазон в виде
имплантата для интравитреального введения
при лечении диабетического макулярного отека в России
Колбин А.С., Галанкин Т.Л., Калеев А.И. 41

Фармакоэкономический анализ применения гибкого
режима дозирования препарата Ксеомин®
для лечения пациентов с фокальной дистонией
Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. 53

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инспекция соблюдения правил надлежащей
клинической практики Росздравнадзором
*Рогов Е.С., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К.,
Колбин А.С., Карпенко Л.И.* 66

**№1
2018 г.**



Издательство
ОКИ

EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov S.K.

Deputy Editor-In-Chief

Kolbin A.S.

Scientific editor:

Belousov D.Yu.

Editorial Board

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

Graduate group

Afanasyeva Elena

CEO in LLC «Publishing OKI»

subscription

+7 (916) 986-04-65

e-mail: eva88@list.ru

site: www.izdat-oki.ru

Zhuk Elena

Design and layout

e-mail: elenazuk70@mail.ru

Smirnova Lyudmila

Corrector

NEICON (Elpub lab)

Web site is supported by powered by PKP OJS

Signed in print: 29.05.2018.

Printed by the printing office LLC Buki Vedi

115093, Moscow, Partinnyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11

Circulation 3700 copies. Price free.

Founder: Russian society of clinical investigators

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

The number of the certificate of registration

№ 77 - 9142.

ISSN 2588-0519

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

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

LLC «Publisher OKI»

e-mail: clinvest@mail.ru

www.izdat-oki.ru; www.clinvest.ru

Tel.: +7 (910) 449-22-73

Sites

Pharmacokinetics.ru

ClinVest.ru

Clinical-Pharmacy.ru

Antibiotics-Chemotherapy.ru

PharmacoGenetics-

PharmacoGenomics.ru

Journals

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

Good Clinical Practice

Clinical Pharmacy

Antibiotics and Chemotherapy

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals

HealthEconomics.ru

Market-Access-Solutions.ru

Izdat-OKI.ru

Center for Pharmacoeconomics Research

Market Access Solutions

Publisher OKI

CONTENTS

FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov S.K. 3

PHARMACOECONOMICS

Pharmacoeconomic analysis of thrombopoietin receptor agonists
in the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults
Pyadushkina E.A., Frolov M.Yu., Shuvaev V.A., Rogov V.A. 4

Pharmacoeconomic evaluation of mirabegron: results
of the healthcare budget impact analysis
Kolbin A.S., Vilium I.A., Proskurin M.A., Balykina Yu.E. 15

Pharmacoeconomic analysis of Cellex® in the treatment of ischemic stroke
Cheberda A.E., Belousov D.Yu. 25

Pharmacoeconomics expediency of application of the combined preparation
of Vezomni in comparison with a combination of Tamsulosin
and Solifenacin in the form of monopreparations
Zyryanov S.K., Dyakov I.N. 35

Pharmacoeconomic analysis of dexamethasone intravitreal implant
for the treatment of diabetic macular edema in Russia
Kolbin A.S., Galankin T.L., Kaleev A.I. 41

Pharmacoeconomic analysis of flexible-dose administration regimen
of Xeomine® in patients with focal dystonia
Cheberda A.E., Belousov D.Yu., Zyryanov S.K. 53

CLINICAL TRIALS

GCP inspection by Roszdravnadzor
*Rogov E.S., Belousov D.Yu., Zyryanov S.K.,
Kolbin A.S., Karpenko L.I.* 66



Дорогие друзья!

В первый номер этого года вошли работы, посвящённые клинико-экономической оценке современных лекарственных технологий, которые используются при самых разных заболеваниях: от орфанного (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) до широко распространённых (гиперактивность мочевого пузыря, острые нарушения мозгового кровообращения, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, диабетический макулярный отёк, фокальная дистония).

Публикуемые работы разнообразны по дизайну проведённых исследований, методологически интересны. Цели проведённых исследований становятся понятны уже из названий опубликованных работ.

Надеюсь, что представленные работы, будут востребованы как организаторами здравоохранения, так и практическими врачами, поскольку позволяют оптимизировать и выбор препарата для конкретного больного, и расходы ограниченного бюджета системы здравоохранения.

Последняя статья посвящена проведению инспекций исследовательских центров Росздравнадзором, основным выявляемым нарушениям правил Надлежащей клинической практики и возможным последствиям.

*Главный редактор
Зырянов Сергей Кенсаринович*

Фармакоэкономический анализ применения агонистов рецепторов тромбопоэтина для терапии хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых

Пядушкина Е.А.¹, Фролов М.Ю.², Шуваев В.А.³, Рогов В.А.²

¹ – ФГБОУ ВПО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

² – ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград

³ – ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

Резюме. *Актуальность.* Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоэз. Данное заболевание характеризуется значительной потерей трудоспособности, ухудшением качества жизни, смертностью, а также частыми госпитализациями и ростом расходов на здравоохранение. Оценка финансовых затрат государства вследствие лечения ИТП является актуальной задачей. *Методология.* Были построены две фармакоэкономические модели для проведения анализа минимизации затрат и «влияния на бюджет». Гипотеза моделирования базируется на сопоставимой эффективности и безопасности агонистов рецепторов тромбопоэтина (ТПО), исходя из отсутствия статистически значимых отличий по результатам непрямого сравнения, и эффективность ромиплостима принята равной эффективности элтромбопага. Прямые медицинские затраты рассчитывались исходя из затрат на лекарственные препараты из группы агонистов ТПО-рецепторов, введение лекарственных препаратов, терапию спасения, лечения кровотечений, наблюдение пациентов с ИТП в процессе терапии. Расчёты проводились на основании зарегистрированных предельных отпускных цен препаратов из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), а также нормативов финансовых затрат в системе здравоохранения Российской Федерации в 2018 г. *Результаты.* Клинико-экономический анализ использования препаратов из группы агонистов рецепторов тромбопоэтина в терапии хронической ИТП у взрослых показал, что применение препарата элтромбопаг по сравнению с препаратом ромиплостим у пациентов с хронической ИТП при неэффективности предшествующей терапии является более целесообразным с экономической точки зрения при сохранении сопоставимой клинической эффективности. Сокращение затрат на одного пациента в год составило 796 967 руб. (33 %). При постепенном увеличении доли элтромбопага в закупках агонистов ТПО-рецепторов можно сократить бюджетные расходы системы здравоохранения Российской Федерации на 1 693 млн руб. (8 %) за 5 лет. *Заключение.* Применение препарата элтромбопаг при сопоставимой эффективности и безопасности является более экономически целесообразным вариантом лечения хронической ИТП в сравнении с препаратом ромиплостим.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), агонисты рецепторов тромбопоэтина, элтромбопаг, ромиплостим, анализ минимизации затрат, анализ «влияния на бюджет»

Pharmacoeconomic analysis of thrombopoietin receptor agonists in the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults

Pyadushkina E.A.¹, Frolov M. Yu.², Shuvaev V.A.³, Rogov V.A.²

¹ – The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

² – Federal State Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation", Volgograd

³ – Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency

Abstract. *Actuality.* Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disease caused by the production of antibodies to the platelet and megakaryocytes membrane structure, which causes to increase the platelet destruction, but also inadequate thrombocytopoiesis. The disease is characterized by a significant loss of ability to work and decreasing quality of life, higher mortality rate, as well as frequent hospitalizations, reflecting to health care resources utilization. Therefore, burden of disease assessment is a point of high interest. *Methodology.* Two pharmacoeconomic models were developed for the "cost-minimization" and "budget impact" analysis on the basis of Microsoft Excel software. The modeling hypothesis is comparable efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists (TPO), based on the absence of statistically significant differences from the results of an indirect comparison and the efficacy of romiplostim is assumed to be equal to the efficacy of eltrombopag. Direct medical costs were calculated based on the costs of drugs from the TPO receptor agonist group, the administration of drugs, «rescue therapy», bleeding treatment, and follow-up monitoring of patients with ITP during therapy. Calculations were based on registered limit transfer drug prices from the VED List and standards of the financial expenses per medical care volume unit of Russian Federation in 2018. The reduction in costs per patient per year is 796,967 rubles (33 %). *Results.* Clinical and economic analysis of drugs from the group of thrombopoietin receptor agonists in the therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults has shown that eltrombopag in comparison with romiplostim in patients with chronic ITP at the background of previous treatment failure is more economically expedient being not less clinically effective. It is possible to reduce the budget impact of the healthcare system of the Russian Federation by 1,693 million rubles (8 %) for 5 years with the gradual increasing in eltrombopag share in the purchase of TPO receptor agonists. *Conclusion.* Eltrombopag with comparable efficacy and safety is more economically sound option of chronic ITP treatment as compared to romiplostim.

Keywords: idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombopoietin receptor agonists, eltrombopag, romiplostim, cost-minimization analysis, budget impact analysis

Для цитирования:

Пядушкина Е.А., Фролов М.Ю., Шуваев В.А., Рогов В.А. Фармакоэкономический анализ применения агонистов рецепторов тромбопоэтина для терапии хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых // *Качественная клиническая практика*. 2018;1:4–13. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10033.

For citations:

Pyadushkina EA, Frolov MY, Shuvaev VA, Rogov VA. Farmakoeconomicheskij analiz primeneniya agonistov receptorov trombopoetina dlya terapii hronicheskoy idiopaticheskoy trombocitopenicheskoy purpury u vzroslyh. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Pharmacoeconomic analysis of thrombopoietin receptor agonists in the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Good Clinical Practice*] 2018;1:4–13. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10033.

Введение

Идиопатическая (иммунная) тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз. Это изолированная тромбоцитопения ниже $100,0 \times 10^9/\text{л}$, сопровождающаяся или нет геморрагическим синдромом различной степени выраженности. Спонтанный или посттравматический кожный геморрагический синдром, петехии и экхимозы на слизистых, носовые и десневые кровотечения, мено- и метrorрагии, реже кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гематурия являются наиболее частыми клиническими проявлениями заболевания, которые зависят от степени тромбоцитопении. Частота жизнеугрожающих субарахноидальных кровоизлияний, как правило, не превышает 0,5 % [1].

Специфических диагностических маркеров ИТП в настоящее время не существует, диагноз ИТП является диагнозом исключения, для постановки которого требуется проведение комплексного обследования, исключающего заболевания и состояния иммунной и не иммунной природы, протекающие с тромбоцитопенией. Заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6–3,9 случаев на 100 000 населения в год, распространённость от 4,5 до 20 случаев на 100 000 населения. ИТП не имеет географических особенностей. Мужчины болеют в 5–6 раз реже женщин [1].

Согласно Международной классификации болезней и состояний, влияющих на здоровье (МКБ-10), ИТП (D69.3) относится к болезням крови, кроветворных органов и отдельным нарушениям, вовлекающим иммунный механизм (D50–D89), к разделу D65–D69 «Нарушения свёртываемости крови, пурпура и другие геморрагические состояния» [1].

Основной целью терапии ИТП является купирование геморрагического синдрома за счёт нормализации или повышения уровня тромбоцитов до безопасного, обеспечивающего нормальное существование пациента без спонтанной кровоточивости, таким уровнем считается количество тромбоцитов от $50,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше [1]. В соответствии с постановлением правительства Российской Федерации № 403 от 26 апреля 2012 г. ИТП

включена в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности [3]. Обеспечение лекарственными препаратами, включёнными в данный перечень, осуществляется за счёт средств бюджетов субъектов Российской Федерации.

Согласно действующим клиническим рекомендациям [1], первая линия терапии хронической формы ИТП обеспечивается глюкокортикостероидами (ГКС) и внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ); вторая линия — спленэктомия, агонисты рецептора тромбопоэтина, ромиплостим, элтромбопаг.

При неэффективности терапии 1-й линии, осложнениях и противопоказаниях к ГКС и ВВИГ, отсутствии возможности или отказе от проведения спленэктомии, что может наблюдаться у около 40 % пациентов с хронической ИТП [1], рекомендуются миметики тромбопоэтина — препараты из группы агонистов к тромбопоэтиновым рецепторам, которые могут применяться во 2-й линии [1], а именно ромиплостим и элтромбопаг.

Ромиплостим и элтромбопаг при хронической ИТП у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии или с высоким риском кровотечений рекомендован Национальным институтом охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) [7, 8].

Элтромбопаг показан в качестве активной терапии у пациентов с ИТП в возрасте от 6 лет и старше, с неэффективностью предшествующей терапии, входит в действующие национальные клинические рекомендации [1]. *Элтромбопаг* выпускается в таблетках в дозе 25 и 50 мг, принимается ежедневно внутрь за 2 ч до или после еды в дозировке 25–100 мг [4]. Препарат включён в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и имеет зарегистрированную цену для упаковок 25 и 50 мг [20].

Ромиплостим также относится к агонистам тромбопоэтиновых рецепторов. Препарат выпускается в форме порошка для приготовления раствора и вводится подкожно 1 раз в неделю. Доза препарата подбирается индивидуально из расчёта 1 мкг/кг массы тела для установления минимальной, повышающей количество тромбоцитов выше $50,0 \times 10^9/\text{л}$, и поддержания их количества в интервале от $50,0 \times 10^9/\text{л}$ до $200,0 \times 10^9/\text{л}$. [1].

Выпускается в двух формах — флаконы с порошком для приготовления раствора для подкожного введения 250 и 500 мкг [5]. Препарат включён в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и имеет зарегистрированную цену для упаковки 250 мкг [20].

ИТП — жизнеугрожающее орфанное заболевание, терапия которого является значимым финансовым бременем для системы здравоохранения Российской Федерации. Выбор наиболее рационального подхода к терапии, обеспечивающего максимальный клинический эффект при оптимальных финансовых затратах, обуславливает проведение фармакоэкономического исследования препаратов из группы агонистов рецепторов тромбопоэтина в терапии хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых.

Цель

Целью данного исследования является оценка затрат, связанных с применением агонистов рецепторов тромбопоэтина для лечения ИТП, а также проведение анализа экономических последствий расширения практики применения лекарственного препарата элтромбопаг для терапии ИТП у взрослых в рамках российской системы здравоохранения.

Методология исследования

Общая характеристика исследования. Для оценки клинико-экономической целесообразности использования препаратов из группы агонистов рецепторов тромбопоэтина для терапии хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых был использован метод клинико-экономического анализа «минимизация затрат», исходя из отсутствия статистически значимых отличий в эффективности и безопасности препаратов из группы агонистов рецепторов ТПО по результатам непрямого сравнения [11].

Для оценки финансовых последствий расширения практики применения лекарственного препарата элтромбопаг в качестве терапии хронической ИТП у взрослых был проведён анализ «влияния на бюджет» (АВБ). Цель данного анализа — оценка влияния на расходы бюджета здравоохранения в регионах РФ применения препаратов агонистов рецепторов тромбопоэтина в терапии хронической формы ИТП у пациентов при неэффективности предшествующих методов лечения.

Анализ «минимизации затрат» проводился в соответствии с Методическими рекомендациями по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата, разработанными Центром экспертизы и контроля качества медицинской помощи Министерства здравоохранения Российской Федерации (ЦЭККМП МЗ РФ) [16]. АВБ проводился в соответствии с Методическими рекомендациями по оценке «влияния на бюджет» в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, разработанными ЦЭККМП МЗ РФ [17].

В качестве целевой популяции для данного исследования были определены взрослые пациенты с хронической формой ИТП (код D69.3 по МКБ10), которым назначена терапия агонистами ТПО-рецепторов после неудачи предшествующей терапии после проведения или при невозможности проведения спленэктомии.

Показатели клинической эффективности и безопасности, используемые для оценки потребления ресурсов здравоохранения в модели, такие как частота развития клинически значимых кровотечений и частота назначения «терапии спасения», определены по данным РКИ [9] и непрямого сравнения РКИ [10, 11]. Расчёты проводились на основании нормативов финансовых затрат в системе здравоохранения РФ в 2018 г. [19]. Все расчёты выполнены в ценах 2018 г. Результаты выражены в показателях общих затрат в течение года в зависимости от выбранной стратегии лечения пациента с ИТП и в показателях экономии расходов бюджета здравоохранения РФ.

Таблица 1

Эффективность элтромбопага по сравнению с плацебо в РКИ RAISE

Показатель исходов	Элтромбопаг	Плацебо	ОШ элтромбопаг vs плацебо [95 % ДИ]
Частота достижения ответа на терапию (оценка по уровню тромбоцитов $50-400 \times 10^9/\text{л}$)	52 %	17 %	8,2 [3,6; 18,7]*
Устойчивый ответ, медиана недель от ответа	10,9	0	Не представлен в публикации
Частота назначения терапии спасения в процессе вмешательства	18 %	40 %	0,33 [0,16; 0,64]
Частота снижения дозы/частоты сопутствующей терапии ИТП относительно исходной	59 %	32 %	Не представлен в публикации
Частота любого кровотечения (класс 1–4 по шкале ВОЗ)	79 %	93 %	0,24 [0,16; 0,38]
Частота клинически значимого кровотечения (класс 2–4 по шкале ВОЗ)	33 %	53 %	0,35 [0,19; 0,64]

Примечания: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал, * — 99 % ДИ.

Данные об эффективности рассматриваемых препаратов

Эффективность терапии элтромбопагом определена по данным двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования RAISE [9]. В исследование были включены взрослые пациенты с ИТП, которым был назначен элтромбопаг, после предшествующей терапии 1-й или 2-й линии. По итогам 6 мес назначения оценивался уровень ответа на терапию (табл. 1).

Сравнительная эффективность и безопасность элтромбопага и ромиплостима изучалась в непрямом сравнении и мета-анализе, представленном производителем элтромбопага в NICE в 2013 г. [10, 11]. Было показано, что элтромбопаг и ромиплостим в добавление к стандартной терапии статистически значимо не отличаются у пациентов с ИТП по показателям эффективности, а именно устойчивого ответа и общего ответа на терапию (табл. 2). Вероятности развития клинически значимых кровотечений и необходимости назначения «терапии спасения» в модели для ромиплостима были приняты равными таковым значениям из РКИ RAISE [9] для элтромбопага относительно плацебо.

Таблица 2

Результаты непрямого сравнения эффективности элтромбопага и ромиплостима

Показатель	ОШ элтромбопаг vs плацебо 95 % ДИ	ОШ ромиплостим vs плацебо 95 % ДИ	Непрямое сравнение элтромбопаг vs ромиплостим. ОШ 95 % ДИ
Устойчивый ответ	12,69 (4,36; 6,92)	40,02 (5,26; 304,70)	0,32 (0,03; 3,14)
Общий ответ	13,96 (6,12; 1,86)	64,07 (17,33; 236,82)	0,22 (0,05; 1,02)

Примечания: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Расчёт затрат, обусловленных применением агонистов ТПО-рецепторов

В результате проведённого анализа затрат было выявлено, что подавляющая часть прямых медицинских затрат при терапии ИТП приходится на лекарственные препараты для терапии основного заболевания (табл. 3). В исследовании также учитываются затраты на введение лекарственных препаратов, терапию, направленную на коррекцию нежелательных явлений (терапия спасения, лечение кровотечений), согласно российским клиническим рекомендациям [1], а также затраты на наблюдение за пациентами, согласно нормативам финансовых затрат на оказание медицинской помощи [4–6, 12] (табл. 4).

Терапия элтромбопагом осуществляется в амбулаторных условиях. Введение ромиплостима должно проводиться под контролем врача и затраты на него

Таблица 3

Расчёт затрат на агонисты ТПО-рецепторов

Параметр	Элтромбопаг	Ромиплостим
Форма выпуска	Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, дозировкой 50 мг (28)	Порошок для приготовления раствора для подкожного введения 250 мкг – флаконы (1)
Количество мг/мкг в таблетке/флаконе	50 мг	250 мкг
Количество единиц в упаковке	28	1
Цена регистрации препарата [6], руб.	98 410	36 060,63
Оптовая цена упаковки с НДС, руб.	119 076,10	43 633,36
Число упаковок в неделю	0,25	1
Недель в году	52	52
Затраты в год, руб.	1 547 989,30	2 268 934,84

Таблица 4

Расчёт стоимости препаратов терапии спасения

Название ЛП / группы ЛП	Вводимая доза, мг	Стоимость 1 мг, руб.	Число введений на курс	Курсовая доза	Затраты на курс, руб.
Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ)*	75 000	2,56	2	150 000	384 064,46
Метилпреднизол	1 000	3,48	16	16 000	55 607,09
Дексаметазон	40	1,79	8	320	572,86
Примечание: *ВВИГ назначается в дозе 1 г/кг массы тела, таким образом при средней массе тела вводимая доза составит 75 000 мг.					146 748,14

Таблица 5

Нормативы финансовых затрат на оказание медицинской помощи [12]

Единица объёма ресурсов здравоохранения	Значение показателя, руб.
1 вызов скорой медицинской помощи	2 224,60
1 случай лечения в условиях дневных стационаров*	14 619,5
1 случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях	29 910,70
1 посещение с профилактическими и иными целями при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях	452,50
1 посещение при оказании медицинской помощи в неотложной форме в амбулаторных условиях	579,30

Примечание: * Длительность лечения в дневном стационаре составляет 10 дней.

Таблица 6

Расчёт расхода ресурсов здравоохранения и затрат на оказание медицинской помощи пациенту с ИТП

Вид ресурсов	Введение ЛП (эльтромбопаг)	Введение ЛП (ромигло-стим)	Кровотечения (клинически значимые)	Экстренные случаи, требующие назначения терапии спасения	Диспансерное наблюдение
Амбулаторная помощь (посещения), доля пациентов, %	—	—	100	—	100
Число посещений в год	—	—	2	—	13
Скорая помощь, доля пациентов, %	—	—	—	100	—
Стационарная помощь, доля пациентов, %	—	—	100	100	—
Стационарная помощь (дневной стационар), доля пациентов, %	—	100	—	100	—
Число дней (дневной стационар) в течение года	—	52	—	9	0
Затраты в год, руб.	0,00	76 021,40	31 069,30	192 040,99	5 882,50

рассчитаны как 1/10 стоимости 1 случая лечения в условиях дневных стационаров (согласно допущению, что средняя длительность законченного случая лечения в дневном стационаре составляет 10 дней) и равны 1 461,95 руб.

На основе нормативов финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи за счёт средств обязательного медицинского страхования, согласно программе государственных гарантий оказания медицинской помощи гражданам РФ на 2018 г. и на плановый период 2019–2020 гг. [12] были учтены такие показатели, как стоимость амбулаторного посещения, вызова скорой медицинской помощи, а также законченного случая госпитализации пациента в дневной и круглосуточный стационар (табл. 5).

Кратность и вид лабораторных обследований и посещений специалистов в ходе диспансерного наблюдения были определены на основании клинических рекомендаций [1]. Частота оказания медицинской помощи и потребления ресурсов здравоохранения

определены на основании допущений, согласно которым пациент с кровотечением, требующим терапии, в течение года экстренно может дважды обратиться в амбулаторно-поликлиническую организацию и один раз госпитализируется в стационар (табл. 6).

В случае развития жизнеугрожающего состояния, требующего назначения «терапии спасения», пациент может вызвать скорую помощь и госпитализироваться в стационар, и в зависимости от среднего числа введений ЛП «спасения» получать помощь в условиях дневного стационара с учётом стоимости назначаемой терапии (применяемые дорогостоящие препараты, в частности внутривенные иммуноглобулины, могут не покрываться нормативом).

Анализ «влияния на бюджет»

В модели анализа «влияние на бюджет» рассчитываются общие ожидаемые годовые расходы на лекарственную терапию агонистами ТПО-рецепторов

Таблица 7

Показатели для расчёта числа пациентов с хронической ИТП, нуждающихся в лечении агонистами ТПО-рецепторов, используемые для определения целевой популяции для анализа «влияния на бюджет»

Показатель	Значение показателя	Источник
Численность населения РФ, чел.	146 804 372	[13]
Доля взрослого населения, %	78,04	[14]
Численность взрослого населения РФ, чел.	114 566 290	
Распространённость ИТП, %	0,010	[1]
Численность пациентов с ИТП, чел.	11 457	
Доля пациентов с ИТП, нуждающихся в терапии, %	75	экспертное мнение
Число пациентов с ИТП, нуждающихся в терапии, чел.	8 592	
Доля пациентов, для которых первая линия терапии не эффективна, %	40	экспертное мнение
Количество пациентов с ИТП, для которых первая линия терапии не эффективна, чел.	3 437	
Доля пациентов с хронической ИТП, которым может быть назначена терапия агонистами рецепторов тромбopoэтина в первый год, %	60	экспертное мнение
Число пациентов с хронической ИТП, которым может быть назначена терапия агонистами рецепторов тромбopoэтина в первый год, чел.	2 062	

хронической ИТП в рамках двух альтернативных сценариев лечения:

Сценарий 1: Ромиплостим и элтромбопаг закупаются в долях 55 и 45 %, соответственно, на рынке агонистов ТПО-рецепторов с учётом сохранения текущего распределения долей пациентов.

Сценарий 2: Элтромбопаг и ромиплостим закупаются в долях 45 и 55 % в первый год, с постепенным увеличением доли элтромбопага в закупках.

На основании статистических данных о населении [13, 14] (табл. 7), стоимостных показателей (см. табл. 3), а также параметров, характеризующих изменение долей применяемых препаратов в зависимости от выбранного сценария у пациентов (табл. 9), получающих сравниваемые варианты терапии, рассчитываются суммарные прямые медицинские затраты.

Оценка целевой популяции взрослых пациентов с хронической ИТП в РФ, нуждающихся в терапии агонистами ТПО-рецепторов приведена в табл. 7 [1, 13, 14].

Для оценки ежегодного прироста доли пациентов, получающих терапию агонистами ТПО-рецепторов, было использовано допущение, при котором ежегодный прирост составляет 3 % (табл. 8). Доля пациентов, нуждающихся в терапии, доля пациентов, для которых первая линия терапии неэффективна, а также доля пациентов с хронической формой ИТП, которым может быть назначена терапия агонистами рецепторов тромбopoэтина, определены на основании экспертного мнения.

Распределение долей препаратов элтромбопаг и ромиплостим в закупках препаратов группы агонистов ТПО-рецепторов является допущением (табл. 9).

Таблица 8

Число пациентов, получающих терапию агонистами ТПО-рецепторов

1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
2 062	2 124	2 188	2 254	2 322

Таблица 9

Доли закупаемых препаратов для сценариев «влияния на бюджет», %

Закупаемый препарат	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Сценарий 1					
Элтромбопаг	45	45	45	45	45
Ромиплостим	55	55	55	55	55
Сценарий 2					
Элтромбопаг	45	55	65	75	80
Ромиплостим	55	45	35	25	20

Результаты и обсуждение

Результаты анализа минимизации затрат

Результаты анализа «затраты–эффективность» показали, что применение элтромбопага при сопоставимой эффективности и безопасности является более экономически выгодным для системы здравоохранения РФ, чем применение ромиплостима. При лечении элтромбопагом расходы на 1 пациента составляют **1,6 млн руб.** в год, при применении ромиплостима — **2,4 млн руб.** в год, разница в общих затратах составляет **0,8 млн руб. (33,3 %)** на терапию одного пациента в год, что обусловлено меньшей стоимостью элтромбопага и отсутствием затрат на введение препарата (табл. 10).

Расходы на агонисты рецепторов ТПО составляют 90 % в структуре общих затрат.

Таблица 10

Затраты на применение элтромбопага и ромиплостима у одного больного хронической ИТП в течение года

Категория затрат	Эл-тромбо-паг	Роми-п-лостим	Разница (элтромбо-паг vs ромипло-стим)
Затраты на препараты агонисты ТПО-рецепторов, руб.	1 547 989	2 268 935	–720 946
Другие медицинские затраты, руб.	50 703	126 724	–76 021
Затраты на введение препаратов, руб.	0	76 021	–76 021
Затраты на терапию спасения ¹ , руб.	34 567	34 567	0
Затраты на лечение кровотечений ² , руб.	10 253	10 253	0
Затраты на диспансерное наблюдение, руб.	5 883	5 883	0
Общие затраты, руб.	1 598 692	2 395 659	–796 967

¹Согласно [10] доля пациентов, требующих назначения терапии «спасения» при применении агонистов ТПО-рецепторов, составляет 18%. Тогда для 18% пациентов стоимость терапии «спасения» равна 192 040,99 руб., а для 82% пациентов — нулю. Таким образом, в среднем терапия «спасения» стоит 34 567 руб. ($18\% \times 192\,040,99 + 82\% \times 0$). Итоговая разность затрат в случае одинаковой у обоих препаратов частоты назначения терапии «спасения» составляет 0 руб. (см. табл. 9).

²Частота клинически значимых кровотечений (класс 2–4 по шкале ВОЗ) при применении агонистов ТПО-рецепторов составляет 33% [10]. Таким образом при стоимости лечения, равной 31 069,30 руб. (см. табл. 6), затраты на лечение кровотечений составят 10 253 руб. ($33\% \times 31\,069,30 + 67\% \times 0$), а разница в затратах при применении элтромбопага и ромиплостима отсутствует по причине одинаковой частоты развития клинически значимых кровотечений.

Результаты анализа «влияния на бюджет»

Результаты анализа «влияния на бюджет» показали, что применение препарата элтромбопаг в терапии пациентов с хронической ИТП позволяет снизить общие затраты на оказание медицинской помощи в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи с сохранением эффективности и безопасности терапии. Разница в общих затратах составляет 168 млн руб., 346 млн руб., 534 млн руб., 644 млн руб., второй, третий, четвертый и пятый год соответственно (табл. 11).

Таблица 11

Результаты анализа «влияния на бюджет» применения агонистов ТПО-рецепторов в течение 5 лет для РФ в целом

Терапия	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Сценарий 1					
Ромиплостим, млн руб.	2 659	2 739	2 821	2 907	2 907
Элтромбопаг, млн руб.	1 440	1 483	1 528	1 574	1 621
Суммарные затраты, млн руб.	4 099	4 223	4 350	4 481	4 616
Сценарий 2					
Ромиплостим, млн руб.	2 659	2 241	1 796	1 322	1 088
Элтромбопаг, млн руб.	1 440	1 813	2 207	2 624	2 884
Суммарные затраты, млн руб.	4 099	4 054	4 003	3 947	3 972
Разница в суммарных затратах между сценариями 1 и 2, млн руб.	0	-168	-346	-534	-644
Разница в суммарных затратах между сценариями 1 и 2, %	0,0	-3,9	-7,9	-11,9	-13,9
				Суммарно за 5 лет, млн руб.	-1 693,6

Суммарная экономия бюджетных средств за 5 лет составит **1 693,6 млн руб. (8 %)**.

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности моделей «минимизации затрат» и «влияния на бюджет» к изменению цены элтромбопага показал, что при колебании цены упаковки препарата 50 мг 28 таблеток на 10 % препарат элтромбопаг сохраняет экономическое преимущество относительно препарата ромиплостим. Колебания цены упаковки ромиплостима на 10% также не оказали влияния на результаты анализа.

Основные выводы

1. Терапия пациентов с хронической ИТП препаратом элтромбопаг по сравнению с препаратом ромиплостим является более экономически целесообразной, а также сопоставимой по эффективности и безопасности альтернативой, позволяя сократить на 796 967 руб. (33 %) расходы на одного пациента в год (с 2,3 до 1,5 млн руб., или в 1,5 раза).

2. Разница в затратах на терапию хронической ИТП агонистами ТПО-рецепторов складывается, главным образом, за счёт различий в цене препаратов (720 946 из 796 967 руб. экономии). Расходы на агонисты рецепторов ТПО составляют 90 % в структуре общих затрат.

3. Анализ «влияния на бюджет» показал, что применение препарата элтромбопаг позволяет существенно снизить бюджетные расходы системы здравоохранения на терапию хронической ИТП при сохранении эффективности и безопасности терапии: в случае закупки препаратов в соотношении 45 % элтромбопага и 55 % ромиплостима общие затраты на терапию ИТП препаратом ромиплостим в течение пяти лет составят 21 771 млн руб., тогда как при постепенном увеличении доли элтромбопага в закупках (с 45 до 80 %) —

20 077 млн руб., таким образом экономия составит 1 693 млн руб. (8 %).

При выполнении сценариев ежегодная потребность в финансовых затратах в первом варианте составит 4 616 млн руб., тогда как при использовании второго варианта с расширением доли элтромбопага всего лишь 3 972 млн руб., что при сопоставимой эффективности позволит достигнуть экономии в 13,9 % годового бюджета здравоохранения любого уровня на диагностику и лечение ИТП агонистами рецепторов тромбопоэтина.

Ограничения анализа

Вследствие недостатка имеющихся в открытом доступе релевантных российских источников информации о терапии хронической ИТП у взрослых данное фармакоэкономическое исследование имеет ряд объективных ограничений, что обуславливает введение ряда допущений относительно сопоставимой эффективности и безопасности сравниваемых препаратов, затрат на терапию.

Хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура — редкое орфанное заболевание, вследствие чего имеющиеся РКИ обладают недостаточной статистически значимой базой для выявления различий. Однако, согласно результатам исследования, EXTEND [15], данным отечественного клинко-экономического исследования [17] и данным не прямых сравнений, принятых NICE [2, 7, 8], в модель было заложено допущение, согласно которому сравниваемые агонисты ТПО-рецепторов обладают сопоставимой эффективностью и безопасностью.

В виду индивидуального расчёта дозы для пациента допущением в расчёте затрат на применение препаратов был выбор средней вводимой дозы. Согласно исследованию EXTEND [15], средняя вводимая доза элтромбопага составила 51,3 мг в исследовании

(и была принята равной в расчётах 1 таблетке 50 мг) и для ромиплостима при назначении дозы 1–10 мкг/кг — использование 1 флакона с дозой 250 мкг при средней массе тела, принятой равной 75 кг, и средней дозировке из РКИ [18] — 2,5 мкг/кг на введение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Данное клинико-экономическое исследование проведено при поддержке фармацевтической компании ООО «Новартис Фарма».

Участие авторов. Фролов М.Ю. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Пядушкина Е.А., Фролов М.Ю., Шуваев В.А., Рогов В.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фролов Максим Юрьевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: clinpharmrussia@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-0389-560X

SPIN-код: 7585-1728

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград
доцент курса клинической фармакологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и ИТ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград

Frolov Maxim

Corresponding author

e-mail: clinpharmrussia@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-0389-560X

SPIN code: 7585-1728

Federal State Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation", Volgograd
Associate Professor of the course of clinical pharmacology FUV of the Department of Clinical Pharmacology and IT FGBOU Federal State Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation", Volgograd

Пядушкина Елена Александровна

ORCID ID: 0000-0002-4173-2027

SPIN-код: 1105-1621

ФГБОУ ВПО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва
научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований ФГБОУ ВПО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

Pyadushkina Elena

ORCID ID: 0000-0002-4173-2027

SPIN code: 1105-1621

FGBOU VPO "Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration", Moscow
scientific employee of the Laboratory of Health Technology Assessment of the Institute of Applied Economic Research of the FGBOU VPO "Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration", Moscow

Шуваев Василий Анатольевич

ORCID ID: 0000-0003-3536-0770

SPIN-код: 9654-1733

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург
к.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

Shuvaev Vasily

ORCID ID: 0000-0003-3536-0770

SPIN code: 9654-1733

FGBU "Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency", St. Petersburg
PhD, Senior Researcher, FGBU "Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency", St. Petersburg

Рогов Владимир Александрович

ORCID ID: 0000-0003-4191-7571

SPIN-код: 9680-4814

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград
старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товарооборота, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград

Rogov Vladimir

ORCID ID: 0000-0003-4191-7571

SPIN code: 9680-4814

Federal State Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation", Volgograd Senior Lecturer, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Federal State Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation", Volgograd

Литература

1. Меликян А.Л., Пустовая Е.Н., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых. *Гематология и трансфузиология*, 2017; 62 (1, прил.1): 1–60.
2. National Institute for Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal. Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (review of technology appraisal 205) (TA293). Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta293>
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 403 г. Москва «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента».
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Револейд. Рег.номер: ЛРС-010032/09 - 020615. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1125929&t=
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энплейт. Рег.номер: ЛРС-007739/09 - 190614. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=12387&t=
6. Государственный реестр предельных отпускных цен на лекарственные препараты для медицинского применения. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
7. National Institute for Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal TA221: Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura – Costing template. Available at: <http://www.nice.org.uk/resource/ta221/html/p/ta221-thrombocytopenicpurpura-romiplostim-costing-template?id=43356mq3pjhrhxcnwqdykxuzqe>
8. National Institute for Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal TA293: Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (review of technology appraisal 205) – Costing statement. Available at: <http://www.nice.org.uk/resource/ta293/html/p/ta293-thrombocytopenicpurpuraeltrombopag-costing-statement?id=mthd7nqxyapjjw2c5rfmkayim>
9. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 2011; 377: 393–402.
10. Boyers D, Jia X, Jenkinson D, Mowatt G. Eltrombopag for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2012; 30 (6): 483–95.

11. Allen R, Brainsky A, Grotzinger K, et al. «A Comment on Boyers et al.: "Eltrombopag for the Treatment of Chronic Immune or Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A NICE Single Technology Appraisal"». *Pharmacoeconomics*. 2013; 31: 1 87–89.
12. Постановление Правительства РФ №1492 от 8 декабря 2017 г. «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов».
13. Федеральная служба государственной статистики. Оперативная информация. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2017 года и в среднем за 2016 год. Режим доступа: www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/.../ru/.../demography/
14. Федеральная служба государственной статистики. Оперативная информация. Распределение населения Российской Федерации по полу и возрастным группам (на 1 января 2017 г.). Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/
15. Saleh MN, Bussell JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*, 121.3, (2013), 537–545.
16. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. Режим доступа: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskierekomendacii/>
17. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. Режим доступа: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskierekomendacii/>
18. Kuter DJ, Bussell JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet*, 2008; 371 (9610): 395–403.
19. Постановление Правительства РФ от 8 декабря 2017 г. № 1492 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». Режим доступа: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1154371/>
20. Распоряжение Правительства РФ от 23.10.2017 г. № 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

References

1. Melikyan AL, Pustovaya EN, Cvetaeva NV, et al. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu pervichnoj immunnoj trombocitopenii (idiopaticheskoj trombocitopenicheskoj purpury) u vzroslykh. *Gematologiya i transfuziologiya*, 2017; 62 (1, pril.1): 1–60. [Melikyan AL, Pustovaya EN, Tsvetaeva NV, in. and other. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura) in adults. *Hematology & Transfusiology*], 2017; 62 (1, approx.1): 1–60. (In Russ)
2. National Institute for Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal. Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (review of technology appraisal 205) (TA293). Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta293>
3. Postanovlenie Pravitel'sta Rossijskoj Federacii ot 26 aprelya 2012 g. No 403 g. Moskva "O poryadke vedeniya Federal'nogo registra lic, stradayushchih zhizneugrozhayushchimi i hronicheskimi progressiruyushchimi redkimi (orfannymi) zabolevaniyami, privodyashchimi k sokrashcheniyu prodolzhitel'nosti zhizni grazhdan ili ih invalidnosti, i ego regional'nogo segmenta". [Resolution of the Government of the Russian Federation No 403 of 26 April 2012 "On the procedure for maintaining the Federal register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases, resulting in a reduction in the life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment"] (In Russ)
4. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Revolejd. Reg.nomer: LRS-010032/09 - 020615. [Instructions for drug Revolejd. Reg.number: LRS-010032/09 - 020615]. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1125929&t= (In Russ)
5. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Ehnpylejt. Reg.nomer: LRS-007739/09 - 190614. [Instructions for drug Inplete. Reg.number: LRS-007739/09 - 190614]. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=12387&t= (In Russ)

6. Gosudarstvennyj reestr predel'nyh otpusknyh cen na lekarstvennye preparaty dlya medicinskogo primeneniya. [The state register of maximum ex-works prices for the medicinal products for medical use]. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (In Russ)
7. National Institute for Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal TA221: Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura – Costing template. Available at: <http://www.nice.org.uk/resource/ta221/html/p/ta221-thrombocytopenicpurpura-romiplostim-costing-template?id=43356mq3pjhrhxcnwqdykxuzqe>
8. National Institute for Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal TA293: Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (review of technology appraisal 205) – Costing statement. Available at: <http://www.nice.org.uk/resource/ta293/html/p/ta293-thrombocytopenic-purpuraeltrombopag-costing-statement?id=mthd7nqxyapjjw2c5rfmkayim>
9. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 2011; 377: 393–402.
10. Boyers D, Jia X, Jenkinson D, Mowatt G. Eltrombopag for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2012; 30 (6): 483–95.
11. Allen R, Brainsky A, Grotzinger K, et al. «A Comment on Boyers et al.: "Eltrombopag for the Treatment of Chronic Immune or Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A NICE Single Technology Appraisal"». *Pharmacoeconomics*. 2013; 31: 1 87–89.
12. Postanovlenie Pravitel'sta RF No1492 ot 8 dekabrya 2017 g. "O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2018 god i na planovyj period 2019 i 2020 godov". [Government resolution No 1492 of December 8, 2017 "On the Program of state guarantees of free rendering to citizens medical care for the year 2018 and the planning period of 2019 and 2020"] (In Russ)

13. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Operativnaya informaciya. Ocenka chislennosti postoyannogo naseleniya na 1 yanvarya 2017 goda i v srednem za 2016 god. [Federal state statistics service. Operational information. Estimate the permanent population as of January 1, 2017 and the average for 2016]. Available at: www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/.../ru/.../demography/ (In Russ)

14. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Operativnaya informaciya. Raspreделение naseleniya Rossijskoj Federacii po polu i vozrastnym gruppam (na 1 yanvarya 2017 g.). [Federal state statistics service. Operational information. Distribution of the population of the Russian Federation by sex and age group (as of January 1, 2017)]. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/ (In Russ)

15. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*, 121.3, (2013), 537–545.

16. Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ekonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata. Utverzhdeny prikazom FGBU "CEHKMP" Minzdrava Rossii ot "23" dekabrya 2016 g. No 145-od. [Methodological recommendations for comparative clinical and economic evaluation of the drug. Approved by order FGBU "CEHKMP" Ministry of health of Russia from 23 December 2016 No. 145-od]. Available at: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/> (In Russ)

17. Metodicheskie rekomendacii po ocenke vliyaniya na byudzhet v ramkah realizacii programmy gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi. Utverzhdeny prikazom FGBU "CEHKMP"

Minzdrava Rossii ot 23 dekabrya 2016 g 145-od. [Methodical recommendations for assessing the impact on the budget as part of the program of state guarantees for free provision of medical care to citizens. Approved by the order FGBU "CEHKMP" Ministry of Health of Russia from "23" December 2016 No. 145-od.] Available at: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/> (In Russ)

18. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet*, 2008; 371 (9610): 395–403.

19. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 8 dekabrya 2017 g. No 1492 "On programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2018 god i na planovyy period 2019 i 2020 godov". [Resolution of the government of the Russian Federation of December 8, 2017 No 1492 "On the program of state guarantees of free medical care for citizens in 2018 and the planning period 2019 and 2020 years"]. Available at: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/1154371/> (In Russ)

20. Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 23.10.2017 g. No 2323-r "Ob utverzhdenii perechnya zhizненно neobhodimyyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov na 2018 god, a takzhe perechnej lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi". [Order of the government of the Russian Federation No 2323-R of 23.10.2017 "On approval of the list of vital and essential medicines for 2018, as well as lists of medicines for medical application and the minimum assortment of medicinal preparations necessary for rendering medical care"] (In Russ)

- 1 Препарат Револейд показан для лечения пациентов в возрасте **СТАРШЕ 6 ЛЕТ** с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), у которых отмечался недостаточный ответ на предшествующую терапию (например, глюкокортикостероидами, иммуноглобулинами), с целью уменьшения риска кровотечений.²
- 2 Препарат Револейд показан для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС), с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей препараты интерферона.²
- 3 Препарат Револейд показан для лечения цитопении у пациентов в возрасте старше 18 лет с тяжелой апластической анемией (ТАА), у которых не был достигнут достаточный ответ на иммуносупрессивную терапию.²

«НОВАРТИС ФАРМА» АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.

1. Пядушкина Е. А., Фролов М. Ю., Шуваев В. А. <http://dinvest.ru/articles/item/farmakoeconomicheskij-analiz-primeneniya-agonistov-retseptorov-trombopoetina-dlya-terapii-khronicheskoi-idiopaticheskoi-trombotsitopenicheskoi-purpury-u-vzroslykh>.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ревалейд ЛСР-010032/09.

Фармакоэкономическая оценка применения мирабегрона: результаты анализа влияния на бюджет здравоохранения

Колбин А.С.^{1,2}, Вилум И.А.^{1,2}, Проскурин М.А.², Балыкина Ю.Е.²

¹ – Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

² – Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Резюме. Гиперактивность мочевого пузыря (ГМП) представляет собой хроническое заболевание, коррелирующее с возрастом пациентом, и встречается практически у одного из семи женщин и мужчин. Фармакотерапия является одним из основных методов коррекции данной нозологии. Принимая во внимание отсутствие в настоящий момент дополнительной терапевтической опции в перечне ЖВНЛП для пациентов с противопоказаниями для назначения солифенацина и БТА, пациентов с непереносимостью указанных ЛП, выполнен анализ экономических последствий применения мирабегрона в рамках Программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи (ПГГ) для лечения ГМП. Использовалась методика утверждённых рекомендаций по проведению анализа влияния на бюджет. По результатам исследования показано, что расширение использования мирабегрона в лечении пациентов с ГМП в целевой популяции практически приводит к уменьшению затрат на медикаментозную терапию данной группы пациентов – при увеличении доли применения мирабегрона до 5 % затраты снизятся на 7,8 %, при расширении применения ЛП до 10 % – на 12,5 %; при использовании у 15 % целевой популяции – на 22,3 %. Анализ тенденции изменений средневзвешенных затрат показывает следующее, увеличение применения терапевтической опции – мирабегрона – приводит к значимому снижению суммарных затрат, суммарная выгода может достигать 6 250 002 576 руб. за 3 года присутствия рассматриваемого ЛП в списке ЖНВЛП, что позволяет отнести лечение ГМП мирабегроном к экономически целесообразным и ресурсосберегающим медицинским технологиям.

Ключевые слова: мирабегрон, солифенацин, ботулинический токсин типа А, гиперактивный мочевой пузырь, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic evaluation of mirabegron: results of the healthcare budget impact analysis

Kolbin A.S.^{1,2}, Vilium I.A.^{1,2}, Proskurin M.A.², Balykina Yu.E.²

¹ – First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlova

² – St. Petersburg State University

Abstract. Overactive bladder (OAB) is a chronic disease that correlates with the age of the patient, and occurs in almost one in seven women and men. Pharmacotherapy is one of the main methods for correction of this nosology. Taking into account the absence of additional therapeutic option on the Vital and Essential Drugs List for patients with contraindications for the prescription of solifenacin and BTX-A, patients with intolerance to these drugs conduct, an analysis of the economic consequences of the use of mirabegron under the State Guarantees for Providing Free Medical Care for the OAB treatment. Approved recommendations on carrying out the budget impact analysis were used. Results of the study show, that the expansion of the mirabegron use in the treatment of patients with OAB in the target population leads to the reduction in the cost of medical therapy for this group of patients: with an increase in the share of mirabegron up to 5 %, costs will decrease by 7.8 %; with an increase in the mirabegron share up to 10 % costs will decrease by 12.5 %; when using in 15 % of the target population – by 22.3 %. Trend analysis of changes in the average weighted costs shows the following: an increase in the use of mirabegron leads to a significant reduction in total costs, the total benefit can reach 6 250 002 576 rubles per 3 years of the drug presence in the VED List, which allows attributing the OAB treatment with mirabegron to economically feasible and resource-saving medical technologies.

Keywords: mirabegron, solifenacin, botulinum toxin type A, overactive bladder, budget impact analysis

Для цитирования:

Колбин А.С., Вилум И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Фармакоэкономическая оценка применения мирабегрона: результаты анализа влияния на бюджет здравоохранения // *Качественная клиническая практика*. 2018;1:15–24. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10034.

For citations:

Kolbin AS, Vilyum IA, Proskurin MA, Balykina YuE. Farmakoeconomicheskaya ocenka primeneniya mirabegrona: rezultaty analiza vliyaniya na byudzh et zd ravoohraneniya. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Pharmacoeconomic evaluation of mirabegron: results of the healthcare budget impact analysis. *Good Clinical Practice*] 2018;1:15–24. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10034.

Актуальность

Гиперактивность мочевого пузыря (ГМП) представляет собой хроническое заболевание, коррелирующее с возрастом пациентов, и встречается практически у одного из семи женщин и мужчин [1, 2]. Симптоматический комплекс сопровождается urgenностью и ноктурией, с недержанием мочи или без такового, и учащенным мочеиспусканием [3], кроме того, связан с различными коморбидными состояниями [4, 5] и ГМП-ассоциированными патологиями, обуславливая катастрофическое снижение качества жизни пациентов [6]. Фармакотерапия является одним из основных методов коррекции данной нозологии, в цели которой входит подавление сокращения мочевого пузыря в фазу наполнения, снижение афферентной импульсации и увеличение емкости мочевого пузыря [7–9].

В настоящий момент в список Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для лечения ГМП включены лекарственные препараты (ЛП) солифенацин (Везикар®) и ботулинического токсина типа А (БТА) — Ботокс® и Лантокс®. Солифенацин относится к холинергическим ЛП, у которых отсутствует выраженная уроселективность, что обуславливает соответствующие нежелательные явления: сухость во рту, запоры, головные боли, паралич аккомодации и пр. Назначение данной группы ЛП позволяет сократить эти проявления при рассматриваемой нозологии на 50–60 % вследствие нарушения ацетилхолиновой передачи сигнала к гладкомышечным клеткам мочевого пузыря благодаря блоку М2- и М3-холинорецепторов детрузора и подавлению его патологической сократительной способности в фазу наполнения мочевого пузыря [9–11]. Необходимо отметить, что часть пациентов резистентны к антихолинергическим ЛП, кроме того, как отмечалось выше, их применение не сопровождается достаточной комплаентностью со стороны больных [9]. В последнее время в качестве терапии второй линии при неэффективности холинергических ЛП активно применяют для лечения гиперактивного мочевого пузыря ЛП из группы БТА — выполняют введение токсина в стенку мочевого пузыря при помощи эндоскопической иглы. Вследствие процедуры развивается частичная временная денервация мочевого пузыря, позволяющая нивелировать недержание мочи, связанное с urgenными позывами к мочеиспусканию. Действие ботулинического токсина обратимо, требуется повторное лечение через 3–6 мес. Применение данного метода лечения имеет свои ограничения — необходимость применения анестетиков, противопоказания к выполнению, согласно инструкциям [12], развитие осложнения вследствие инвазивности манипуляции. Принимая во внимание проблемы терапии ГМП, встает вопрос о необходимости применения дополнительных терапевтических опций для коррекции симптомокомплекса.

Мирабегрон — мощный селективный агонист β_3 -адренорецепторов, который улучшает резервуарную функцию мочевого пузыря за счёт стимуляции соответствующих рецепторов, расположенных в стенке пузыря [14]. В исследованиях продемонстрирована эффективность мирабегрона как у пациентов, ранее получавших М-холиноблокаторы для лечения ГМП, так и у пациентов без анамнеза предыдущей терапии М-холиноблокаторами. Мирабегрон также был эффективен у пациентов с ГМП, которые прекратили лечение М-холиноблокаторами из-за отсутствия эффекта [15–17]. Мирабегрон целесообразно рассматривать как альтернативу применяемым антихолинергическим средствам в случае противопоказаний к их назначению, их неэффективности или плохой переносимости [17–20]. Кроме того, мирабегрон может выступать альтернативой и применению БТА, так как может эффективно использоваться в качестве второй линии терапии как в монотерапии, так и в комбинации с солифенацином. Принимая во внимание отсутствие в настоящий момент дополнительной терапевтической опции в перечне ЖНВЛП для пациентов с противопоказаниями для назначения солифенацина и БТА, пациентов с непереносимостью указанных ЛП, рационально выполнить анализ экономических последствий применения мирабегрона в рамках Программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи (ПГГ) для лечения ГМП. Стратегиями сравнения в настоящем анализе влияния на бюджет (АВБ) будут солифенацин (терапия первой линии ГМП) и БТА (вторая и последующие линии терапии ГМП), применение мирабегрона рассматривается как использование в монотерапии для пациентов и в первой линии, и во второй.

Цель исследования

Целью проведения анализа влияния на бюджет (АВБ) является оценка расходов здравоохранения на применение мирабегрона у взрослых пациентов с ГМП в случае его включения перечень ЖНВЛП.

Методология

Для моделирования динамики затрат системы здравоохранения при применении оцениваемых терапевтических подходов будет использоваться методика утверждённых рекомендаций по проведению анализа влияния на бюджет [21]. Этапы АВБ: определение показаний к применению для проведения АВБ; определение временного горизонта АВБ; оценка размера общей популяции пациентов в РФ с ГМП с последующей сегментацией до целевой популяции, для которой предусмотрено применение мирабегрона; определение условий оказания медицинской помощи для применения ЛП; определение текущей практики применения ЛП; оценка затрат на целевую популяцию пациентов

в текущей практике терапии рассматриваемыми ЛП и при включении мирабегрона в перечень ЖНВЛП для пациентов с ГМП; оценка влияния на бюджет системы здравоохранения последствий включения мирабегрона в перечень ЖНВЛП и применения ЛП при ГМП; проведение анализа чувствительности. В основе расчётов разницы в затратах на лекарственное обеспечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при включении рассматриваемого ЛП в ЖНВЛП были следующие принципы: расчёт разницы в затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при включении рассматриваемого ЛП в Перечень ЖНВЛП проводили путём осуществления математического действия — вычитание, при котором уменьшаемым было значение суммарных затрат на лечение целевой популяции пациентов при включении рассматриваемого ЛП в Перечень ЖНВЛП, вычитаемым — значение суммарных затрат на лечение пациентов в текущей практике, а разность представляла собой разницу в затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при включении рассматриваемого ЛП в Перечень ЖНВЛП.

Определение показаний к применению для проведения АВБ. Показание к применению ЛП, по которым проводили АВБ, приведено в табл. 1.

Таблица 1

Показания к применению ЛП, по которым проводился АВБ

№ п/п	Показание к применению, согласно инструкции по медицинскому применению	Показания к применению ЛП, по которым проводился АВБ (указать +/-)
1	Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) с симптомами недержания мочи, учащённого мочеиспускания и urgenных позывов к мочеиспусканию	+
Примечания: АВБ — анализ влияния на бюджет; ЛП — лекарственный препарат; ГМП — гиперактивный мочевой пузырь.		

Определение временного горизонта АВБ. В соответствии с п. 3.5.2 методических рекомендаций временной горизонт АВБ установлен на уровне 3 года. Указанный временной промежуток выбран в том числе и в соответствии с принятым способом формирования бюджета с точки зрения краткосрочной и долгосрочной перспективы: годовой бюджет здравоохранения, и трёхлетний — плановый период для реализации многоэтапных целевых программ, в том числе и программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Оценка размера общей популяции пациентов в РФ с ГМП с последующей сегментацией до целевой популяции, для которой предусмотрено применение включенных в исследование лекарственных препаратов.

По данным ICS, от 50 до 100 млн человек в мире страдают ГМП. В странах Западной Европы ГМП встречается у 16,6 % населения в возрасте старше 40 лет, США — у 17 % [1]. Рассматриваемая нозология включена в список 10 самых распространённых заболеваний. В РФ заболеваемость ГМП не регистрируют в формах статистического наблюдения, известны только, по данным отдельных авторов, эпидемиологические аспекты его распространённости, при этом оценки частоты ГМП сходны с иностранными. *Трапезникова М.Ф. и соавт.* (2005) освещали результаты телефонного опроса 1 894 жителей Московской области: наличие симптомов ГМП выявлено у 17,2 % мужчин и 18,2 % женщин [22]. По данным *Пушкаря Д.Ю. и Щавелевой О.Б.* (2001), распространённость ГМП у взрослых оценена в 20 % [23]. По результатам мультицентрового эпидемиологического исследования, частота ГМП в РФ у мужчин находится на уровне 18 %, у женщин — 28 % [24]. Представленные данные различных авторов сравнимы по величине между собой, для настоящего АВБ воспользуемся средними значениями и остановимся на результатах *Пушкаря Д.Ю. с соавт.* В 2017 г. население РФ составило 146 804 000 человек [25]. Принимая во внимание данные о распределении населения по возрастным группам и корреляции распространённости ГМП с увеличением возраста, для сегментации популяции возьмём в оценку группу старше 40 лет — 71 128 000 человек. Таким образом, при уровне распространённости ГМП в 20 %, число больных в РФ с ГМП составляет около 14 225 600. Отдельные данные показывают, что среди тех, кто обнаруживает у себя симптомы ГМП, только 60 % обращаются за консультацией к врачу и менее 30 % проходят соответствующий курс лечения [26, 27]. Экстраполируя имеющиеся данные на весь контингент пациентов с ГМП в РФ, можно сделать вывод, что количество пациентов, которым показана фармакотерапия составляет 2 560 608 пациентов. Учитывая уровень комплаенса пациентов — 50 % перестают принимать рекомендованное лечение антихолинергическими ЛП в течение 40–90 дней от её начала, можно сделать вывод, что число больных с ГМП, которые находятся на фармакотерапии ЛП, составляет 1 280 304 больных.

Определение условий оказания медицинской помощи для применения лекарственного препарата (амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно, вне медицинской организации). Мирабегрон и солифенацин применяются в амбулаторных условиях, что обусловлено отсутствием специальных указаний в инструкциях по применению к ЛП на необходимость иных условий лечения. БТА целесообразно применять в условиях дневного стационара, руководствуясь инструкцией по медицинскому применению к ЛП, вследствие возможности общей анестезии или обязательного применения седативных средств, использования необходимого оборудования, асептические условия введения, наблюдение пациента в течение минимум

30 мин и до самостоятельного мочеиспускания после проведённой процедуры, контроль развития осложнений, требующих неотложной медицинской помощи.

Определение текущей практики применения рассматриваемых лекарственных препаратов. Оценку текущей практики лекарственного лечения проводили на основе данных IMS (дата загрузки 11.01.2018 г.) [28] о применении ЛП мирабегрон, солифенацин, БТА в соответствии с торговыми наименованиями (табл. 2). Данные о продаже ЛП Лантокс® за 2017 г. отсутствуют, в связи с чем указанный ЛП был исключён из анализа. Данные о продаже формы выпуска – таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг — ЛП Бетмига® за 2017 г. отсутствуют, в связи с чем указанная форма выпуска ЛП была исключена из анализа. Доля применения ЛП Ботокс® рассчитана с учётом его применения и при других нозологиях — блефароспазме, гемифациальном спазме, цервикальной дистонии (спастической кривошеи), фокальной спастичности, «конская стопа», страбизме (косоглазии), хронической мигрени.

Текущая и ожидаемая (при включении рассматриваемого ЛП в Перечень ЖНВЛП) практика лечения целевой популяции пациентов с учётом условий применения, стратегий сравнения для проведения АБВ приведены в табл. 2. Изменение в частоте назначения ЛП для оценки затрат на целевую популяцию

Таблица 2

Текущая практика лекарственного лечения целевой популяции пациентов оцениваемыми лекарственными препаратами

Лекарственный препарат	Форма выпуска	Доля, %
Мирабегрон, Бетмига®	таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, № 30	0,00
Солифенацин (Везикар®)	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, № 30	61,50
Солифенацин (Везикар®)	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, № 30	24,00
Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс (Ботокс®)	лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 200 ЕД, 1 шт. — флаконы (1)	5,00
Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс (Ботокс®)	лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 100 ЕД, 1 шт. — флаконы (1)	9,50
Итого		100,00

Примечание: ЕД — единицы действия.

пациентов в текущей практике терапии рассматриваемыми ЛП и при включении мирабегрона в перечень ЖНВЛП для пациентов с ГМП применялось посредством уменьшения количества пациентов на рекомендованном лечении солифенацином в разных режимах дозирования, ЛП БТА и прибавлением на терапии мирабегроном. Моделируемые показатели применения ЛП суммированы в табл. 3.

Таблица 3

Текущая и ожидаемая (при включении рассматриваемого ЛП в ЖНВЛП) практика лекарственного лечения целевой популяции пациентов с учётом условий применения, ЛП сравнения для проведения АБВ

МНН	Частота назначения			
	текущая практика	1-й год АБВ	2-й год АБВ	3-й год АБВ
Мирабегрон	0,0000	0,0500	0,1000	0,1500
Солифенацин, 5 мг/сут	0,6150	0,6050	0,5900	0,5850
Солифенацин, 10 мг/сут	0,2400	0,2400	0,2300	0,2250
Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс, 200 ЕД	0,0500	0,0400	0,0300	0,0050
Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс, 100 ЕД	0,0950	0,0650	0,0500	0,0350

Примечания: ЕД — единицы действия; МНН — международное непатентованное название.

Оценка затрат на целевую популяцию пациентов в текущей практике терапии рассматриваемыми лекарственными препаратами и при включении мирабегрона в перечень лекарственных препаратов ЖНВЛП для пациентов с ГМП. Затраты на лекарственное лечение включали: стоимость года терапии в соответствии с ИМП; стоимость пребывания в дневном стационаре в соответствии с ПГТ на 2018 г. [29] рассчитывалась для ЛП Ботокс®; стоимость консультативного приёма в соответствии с ГТС на 2018 г. [14] рассчитывали для солифенацина и мирабегрона. Применение мирабегрона, солифенацина в разных дозировках подразумевает амбулаторный приём ЛП и посещение врача-уролога исходя из частоты 1 раз в месяц. Стоимость 1 посещения — 540,00 руб. [30]. При условии, что расчёты производятся на 1 год, затраты на консультативную медицинскую помощь — 6 480,00 руб. Также дополнительно учитывались затраты на медицинскую помощь в соответствии с тарифом на законченный случай лечения в амбулаторных условиях 6 081,70 руб. Применение ЛП Ботокс® подразумевает пребывание в дневном стационаре в

Таблица 4

Расчёт средневзвешенных затрат на 1 пациента/год

Торговое наименование	Форма выпуска	Цена – цена реестра Предельных отпускных цен + НДС 10 % (руб.)	Режим дозирования	Длительность терапии	Стоимость терапии на 1 пациента (руб./год)	Доля рынка (%)	Средневзвешенные затраты на 1 пациента (руб./год)*
<i>МНН мирабегрон</i>							
Бетмига®	таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, № 30	2 100,00	50 мг в сутки	12 мес.	37 221,70	100	37 221,70
<i>МНН солифенацин</i>							
Везикар®	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, № 30	1 065,68	5 мг в сутки	12 мес.	24 809,86	100	24 809,86
Везикар®	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, № 30	1 067,97	10 в сутки	12 мес.	24 837,34	100	24 837,34
<i>МНН ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс</i>							
Ботокс®	лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 200 ЕД, 1 шт. — флаконы (1)	26 191,13	200 ЕД 1 раз в 3 месяца	12 мес.	154 532,92	100	154 532,92
Ботокс®	лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 100 ЕД, 1 шт. — флаконы (1)	13 095,57	100 ЕД 1 раз в 3 месяца	12 мес.	102 150,68	100	102 150,68

Примечания: ЕД — единицы действия; МНН — международное непатентованное наименование; * — с учётом стоимости оказания медицинской помощи.

течение 1 дня на каждое применение ЛП. Стоимость госпитализации сформирована на основе данных ПГТ и составляет — 12 442,10 руб. [29]. При условии, что количество процедур с введением ЛП БТА — 4 в год, затраты на введение и сопроводительную медицинскую помощь оцениваются в 49 768,40 руб.

Расчёт средневзвешенных годовых затрат при терапии ГМП мирабегроном, солифенацином и ботулиническим токсином типа А-гемагглютинин комплекс приведён в табл. 4.

Затраты на медикаментозное лечение целевой популяции пациентов в текущей практике приведены в табл. 5.

Результаты

Графическое представление затрат на лечение целевой популяции в течение трех лет АВБ представлено на рис. 1.

Результаты расчёта разницы в затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых стратегий в 1-й, 2-й и 3-й годы АВБ представлены в табл. 6.

Таким образом, затраты на текущий вариант лекарственной терапии в расчёте на численность целевой популяции в 380 000 пациентов составили 14 686 994 718 руб. Анализ динамики экономических послед-

Таблица 5

Затраты на медикаментозное лечение целевой популяции пациентов в текущей практике

№	МНН	Средневзвешенные затраты на 1 пациента в год, руб.	Количество пациентов	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.
1	Мирабегрон	37 221,70	—	—
2	Солифенацин, 5 мг/сутки	24 809,86	233 700	5 798 064 282
3	Солифенацин, 10 мг/сутки	24 837,34	91 200	2 265 165 408
4	Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс, 200 ЕД	154 532,92	19 000	2 936 125 480
5	Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс, 100 ЕД	102 150,68	36 100	3 687 639 548
Итого:			380 000	14 686 994 718

Примечания: ЕД — единицы действия; МНН — международное непатентованное наименование.

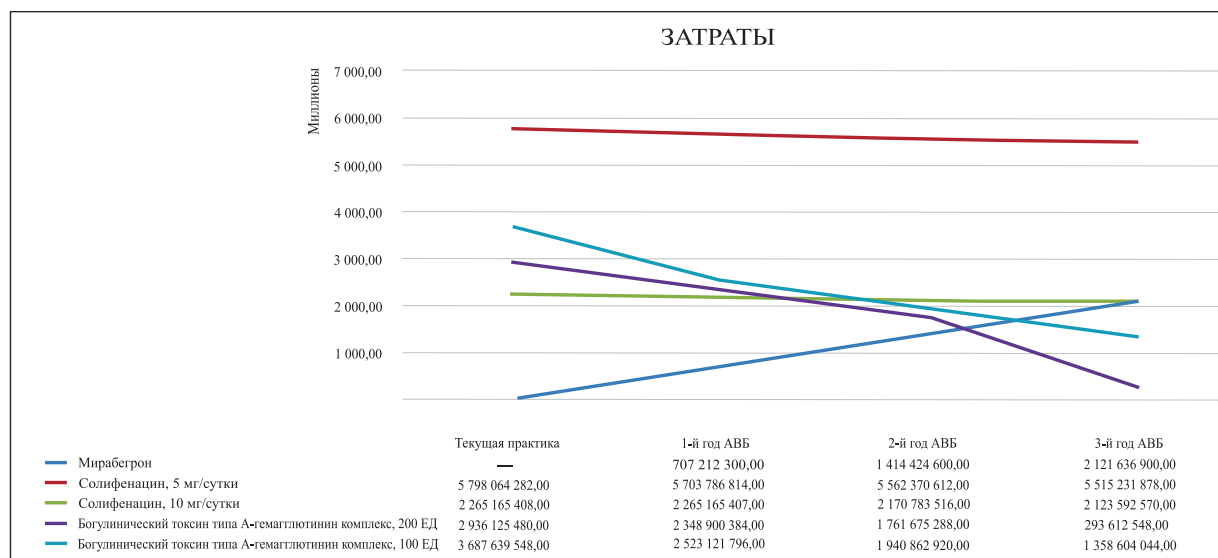


Рис. 1. Общие затраты на терапию в 1-й, 2-й и 3-й год АВБ

Примечание: АВБ — анализ влияния на бюджет

Таблица 6

Результаты расчёта разницы в затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых стратегий лекарственной терапии

Период	Затраты на текущий вариант лекарственной терапии, руб.	Затраты на ожидаемый вариант лекарственной терапии, руб.	Разница затрат на терапию, руб.
1-й год АВБ	14 686 994 718	13 548 186 702	–1 138 808 016
2-ой год АВБ	14 686 994 718	12 850 116 936	–1 836 877 782
3-ий год АВБ	14 686 994 718	11 412 677 940	–3 274 316 778

Примечание: АВБ — анализ влияния на бюджет.

ствий включения мирабегрона в ПГТ для лечения ГМП при применении рассматриваемых стратегий с учётом изменения частот назначения показал, что на первый год АВБ затраты снизятся на 7,8 %, а к третьему году разница составит 22,3 % и затраты на ожидаемый

вариант лекарственной терапии будут равны 11 412 677 940 руб. (рис. 2, 3).

Таким образом, расширение использования мигабегрона в лечении пациентов с ГМП в целевой популяции приводит к сокращению затрат на терапию данной

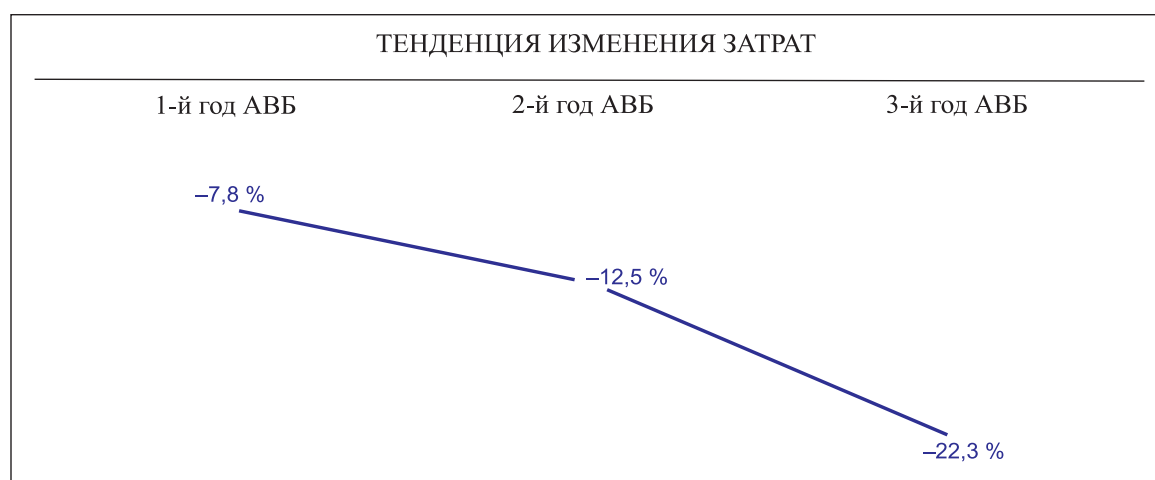


Рис. 2. Тенденция изменения суммарных затрат, %

Примечание: АВБ — анализ влияния на бюджет

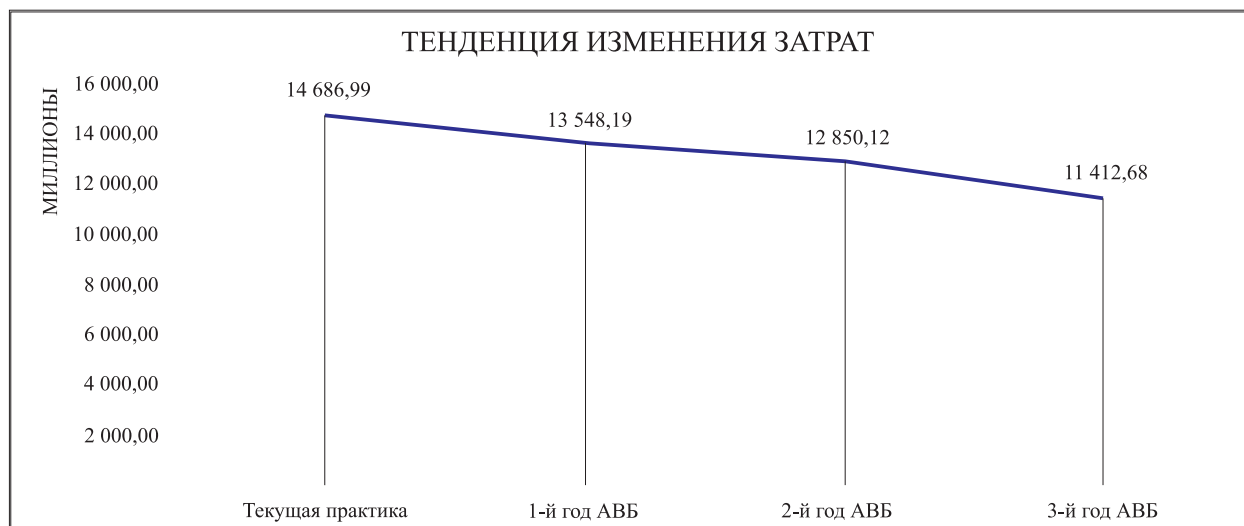


Рис. 3. Тенденция изменения суммарных затрат, руб.

Примечание: АВБ — анализ влияния на бюджет

группы пациентов: при увеличении доли применения мигабегрона до 5 % затраты снизятся на 7,8 %, при расширении применения ЛП до 10 % — на 12,5 %; при использовании у 15 % целевой популяции — на 22,3 %.

Анализ тенденции изменений средневзвешенных затрат демонстрирует следующее: увеличение применения терапевтической опции с применением ЛП мирабегрон приводит к значимому снижению суммарных затрат, что позволяет отнести лечение ГМП данной стратегией к экономически целесообразным медицинским технологиям.

Анализ чувствительности результатов расчетов к изменениям исходных параметров модели АВБ. Анализ

чувствительности выполняли путем многократного изменения таких ключевых показателей, как частота назначений ЛП, а также стоимость ЛП, отклоняя параметры на ± 5 и ± 25 % от их исходного значения, соответственно. Результаты анализа чувствительности расчетов к изменениям исходных параметров модели АВБ представлены на рис. 4.

Согласно представленным результатам, при изменении частоты назначений сравниваемых стратегий итоговая разница общих затрат на лекарственную терапию была всегда отрицательная на каждый год АВБ, т. е. наблюдалась экономия затрат в случае применения стратегии мирабегрона.

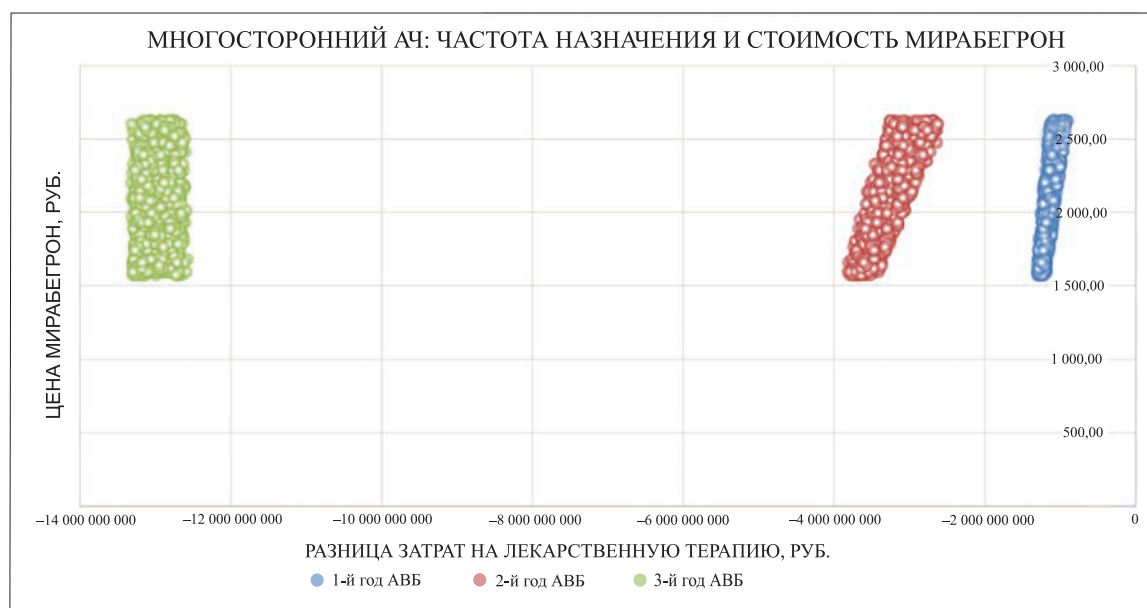


Рис. 4. Результаты анализа чувствительности при одновременном изменении частоты назначения и стоимости сравниваемых ЛП в пределах ± 5 и ± 25 % от исходных значений, соответственно.

Примечание: АВБ — анализ влияния на бюджет

Заключение

Выполнен анализ экономических последствий включения мирабегрона в ПГГ для лечения пациентов с ГМП. Оценка на основе АБВ динамики экономических последствий для ПГГ включения мирабегрона в Перечень ЖНВЛП включала стратегии сравнения с включёнными ЛП в Перечень — солифенацин и ЛП ботулинического токсина. Результаты оценки продемонстрировали: расширение использования мирабегрона в лечении пациентов с ГМП в целевой популяции практически приводит к уменьшению затрат на медикаментозную терапию данной группы пациентов — при увеличении доли применения мирабегрона до 5 % затраты снизятся на 7,8 %, при расширении применения ЛП до 10 % на 12,5 %; при использовании у 15 % целевой популяции на 22,3 %. Анализ тенденции изменений средневзвешенных затрат показывает следующее, увеличение применения терапевтической опции — мирабегрона — приводит к значимому снижению суммарных затрат, суммарная выгода может достигать 6 250 002 576 руб. за 3 года присутствия рассматриваемого ЛП в списке ЖНВЛП, что позволяет отнести лечение ГМП мирабегроном к экономически целесообразным и ресурсосберегающим медицинским технологиям, принимая во внимание тот факт, что на настоящий момент ПГГ не включает пероральных ЛП, которые могли бы стать альтернативой антихолинергической фармакотерапии с точки зрения безопасности и эффективности.

Выводы

1. Применение мирабегрона в терапии ГМП является экономически целесообразной терапевтической опцией анализа влияния на бюджет.

2. Включение мирабегрона в ПГГ как альтернативный режим терапии для пациентов с ГМП приведёт к значимому снижению затрат: при охвате 15 % целевой популяции затраты снизятся на 22,3 %.

3. Терапия ГМП мирабегроном относится к ресурсосберегающим медицинским технологиям с долгосрочной перспективой: суммарная выгода при включении ЛП в список ЖНВЛП может достигать 6 250 002 576 руб. в течение первых трёх лет применения в рамках ПГГ с постепенным расширением использования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Данное клинико-экономическое исследование проведено при поддержке Представительства компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в России.

Участие авторов. Колбин А.С. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Вилум И.А. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. — проведение расчётов, написание текста.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Вилум Ирина Александровна

ORCID ID: 0000-0002-5132-2873

SPIN-код: 7168-6396

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

ассистент кафедры, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Kolbin Alexey

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova, Russia, St. Petersburg

MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Vilum Irina

ORCID ID: 0000-0002-5132-2873

SPIN code: 7168-6396

First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova, Russia, St. Petersburg

assistant of professor, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova, Russia, St. Petersburg

Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург

специалист кафедры математического моделирования
энергетических систем Санкт-Петербургского государ-
ственного университета, Санкт-Петербург

Proskurin Maksim

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN code: 7406-2352

St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg
Researcher, Department of Mathematical Modeling of Power
Systems, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Балыкина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

SPIN-код: 1886-5256

Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург

к. ф. м. н., доцент, кафедра математического моделирования
энергетических систем Санкт-Петербургского государ-
ственного университета, Санкт-Петербург

Balykina Julia

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

SPIN code: 1886-5256

St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg
PhD, associate professor, Department of Mathematical
Modeling of Power Systems, St. Petersburg State University,
Russia, St. Petersburg

Литература

1. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006;50:1306–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2006.09.019>.
2. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003;20:327–36.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:167–78. <http://dx.doi.org/10.1002/nau.10052>.
4. Brown JS, McGhan WF, Chokroverty S. Comorbidities associated with overactive bladder. *Am J Manag Care.* 2000;6:S574–9.
5. Wagner TH, Hu TW, Bentkover J, et al. Health-related consequences of overactive bladder. *Am J Manag Care.* 2002;8:S598–607.
6. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, et al. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care.* 2000;6:S580–90.
7. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol.* 2006;175(3 Pt 2):S5–10.
8. Semins MJ, Chancellor MB. Diagnosis and management of patients with overactive bladder syndrome and abnormal detrusor activity. *Nat Clin Pract Urol.* 2004;1(2):78–84; 109.
9. Blok B, et al. Persistence with antimuscarinics in a European study of patients with overactive bladder syndrome. IUGA 34th Annual Meeting, Italy, June 16–20, 2009.
10. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol.* 2006;175(3 Pt 2):S5–10.
11. Semins MJ, Chancellor MB. Diagnosis and management of patients with overactive bladder syndrome and abnormal detrusor activity. *NatClinPractUrol.* 2004;1(2):78–84; quiz 109.
12. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бетмига®.
14. Информационный портал ОМС Санкт-Петербурга. Режим доступа: <https://spboms.ru/>
15. Cui Y, et al. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *IntUrolNephrol* DOI 10.1007/s11255-013-0509-9.

16. Sacco E, Bientinesi R. Mirabegron: a review of recent data and its prospects in the management of overactive bladder. *TherAdvUrol* 2012;1–10.
17. Bridgeman MB, et al. Mirabegron: β 3-Adrenergic Receptor Agonist for the Treatment of Overactive Bladder. *Ann Pharmacother* 2013;47.
18. Gras J, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder. *Drugs of Today* 2012;48(1): 25–32.
19. Bhide AA, et al. Use of mirabegron in treating overactive bladder. *Int Urogynecol J* //DOI 10.1007/s00192-012-1724-0.
20. Caremel R, et al. What do we know and not know about mirabegron, a novel β 3 agonist, in the treatment of overactive bladder? *IntUrogynecol J* // DOI 10.1007/s00192-013-2161-4.
21. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. Москва 2016.
22. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Бычкова Н.В., Головенко К.В. Эпидемиология гиперактивного мочевого пузыря в Московской области // Материалы пленума правления Российского общества урологов, Тюмень. – 2005. – 410 с.
23. Пушкарёв Д.Ю., Щавелева О.Б. Распространенность императивных нарушений мочеиспускания среди женщин // Материалы пленума правления Российского общества урологов, М. – 2001. С. 150–151.
24. Kogan MI, Zachoval R, Ozyurt C, et al. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. *Curr Med Res Opin.* 2014;30 (10):2119 – 2130.
25. Федеральная служба статистики. Демография. Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/
26. Tyagi S, Thomas CA, Hayashi Y, Chancellor MB. The overactive bladder: Epidemiology and morbidity. *UrolClinNorthAm.* 2006 Nov;33(4):433–8, vii.
27. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001;87(9):760–6.
28. По данным аналитической компании IQVIA. Режим доступа: <https://www.iqvia.com/>
29. Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов».

References

1. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006;50:1306–15. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2006.09.019>.
2. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003;20:327–36.

3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:167–78. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/nau.10052>.
4. Brown JS, McGhan WF, Chokroverty S. Comorbidities associated with overactive bladder. *Am J Manag Care.* 2000;6:S574–9.
5. Wagner TH, Hu TW, Bentkover J, et al. Health-related consequences of overactive bladder. *Am J Manag Care.* 2002;8:S598–607.
6. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, et al. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care.* 2000;6:S580–90.

7. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol.* 2006;175(3 Pt 2):S5–10.
8. Semins MJ, Chancellor MB. Diagnosis and management of patients with overactive bladder syndrome and abnormal detrusor activity. *Nat Clin Pract Urol.* 2004;1(2):78–84; 109.
9. Blok B, et al. Persistence with antimuscarinics in a European study of patients with overactive bladder syndrome. IUGA 34th Annual Meeting, Italy, June 16–20, 2009.
10. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol.* 2006;175(3 Pt 2):S5–10.
11. Semins MJ, Chancellor MB. Diagnosis and management of patients with overactive bladder syndrome and abnormal detrusor activity. *Nat Clin Pract Urol.* 2004;1(2):78–84; quiz 109.
12. Sajt gosudarstvennogo reestra lekarstvennyh sredstv. Rezhim dostupa <http://grls.rosminzdrav.ru> [The site of the State Register of Medicines. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>] (In Russ)
13. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Betmiga® [Instructions for the use of medicinal product for medical use BETMIGA®] (In Russ)
14. Informacionnyj portal OMS Sankt-Peterburga. [Information portal of the OMC of St. Petersburg. Available at: <https://spboms.ru/>] (In Russ)
15. Cui Y, et al. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Int Urol Nephrol.* DOI: 10.1007/s11255-013-0509-9.
16. Sacco E, Bientinesi R. Mirabegron: a review of recent data and its prospects in the management of overactive bladder. *Ther Adv Urol* 2012;1–10.
17. Bridgeman MB, et al. Mirabegron: β 3-Adrenergic Receptor Agonist for the Treatment of Overactive Bladder. *Ann Pharmacother* 2013;47.
18. Gras J, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder. *Drugs of Today* 2012;48(1): 25–32.
19. Bhide AA, et al. Use of mirabegron in treating overactive bladder. *Int Urogynecol J.* DOI: 10.1007/s00192-012-1724-0.
20. Caremel R, et al. What do we know and not know about mirabegron, a novel β 3 agonist, in the treatment of overactive bladder? *Int Urogynecol J.* DOI 10.1007/s00192-013-2161-4.
21. Metodicheskie rekomendacii po ocenke vliyaniya na byudzhet v ramkah realizacii programmy gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi FGBU CEHKKMP Minzdrava Rossii Utverzhdeny prikazom FGBU "CEHKKMP" Minzdrava Rossii ot 23 dekabrya 2016 g. No 145-od Moskva 2016 [Methodical recommendations for assessing the impact on the budget as part of the program of state guarantees for free provision of medical care to citizens. FGBU "CEHKKMP" of the Ministry of Health of Russia. Approved by the order of FGBU "CEHKKMP" of the Ministry of Health of Russia from "23" December 2016 No 145-od. Moscow 2016] (In Russ)
22. Trapeznikova ME, Dutov VV, Bychkova NV, Golovchenko KV. EHpidemiologiya giperaktivnogo mochevogo puzrya v Moskovskoj oblasti Materialy plenuma pravleniya Rossijskogo obshchestva urologov Tyumen, 2005. 410 c. [Epidemiology of the hyperactive bladder in the Moscow region. Materials of the plenary board of the Russian Society of Urology, Tyumen. – 2005. – 410 c.] (In Russ)
23. Pushkar DYU., Schaveleva OB. Rasprostranennost imperativnyh narushenij mocheispuksaniya sredi zhenshchin. Materialy plenuma pravleniya Rossijskogo obshchestva urologov. M, 2001. C. 150–151. [The prevalence of mandatory violations of urination among women. Materials of the plenary board of the Russian Society of Urology, M. – 2001. C. 150–151] (In Russ)
24. Kogan MI, Zachoval R, Ozyurt C, et al. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. *Curr Med Res Opin.* 2014;30 (10):2119 – 2130.
25. Federalnaya sluzhba statistiki. Demografiya. [Federal Service of Statistics. Demography. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#]
26. Tyagi S, Thomas CA, Hayashi Y, Chancellor MB. The overactive bladder: Epidemiology and morbidity. *Urol Clin North Am.* 2006 Nov;33(4):433–8, vii.
27. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001;87(9):760–6.
28. Po dannym analiticheskoy kompanii IQVIA. [According to the analytical company IQVIA]. Available at: <https://www.iqvia.com/> (In Russ)
29. Postanovlenie Pravitelstva RF ot 08.12.2017 No 1492 "O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2018 god i na planovyy period 2019 i 2020 godov" [Decree of the Government of the Russian Federation of December 8, 2017 No 1492 "On the Program of State Guarantees of Free Medical Assistance to Citizens for 2018 and for the Planning Period of 2019 and 2020"] (In Russ)

Фармакоэкономический анализ применения препарата Целлекс® при лечении ишемического инсульта

Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

Резюме. *Актуальность.* Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) остаются важной проблемой современного здравоохранения. Имеющиеся данные указывают на то, что как реперфузия, так и нейропротекция важны для обеспечения благоприятного исхода лечения. В контексте нейропротекции значительный интерес представляют препараты пептидного происхождения, обладающие нейропротективными свойствами. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование, посвящённое препарату Целлекс®, показало позитивные результаты в отношении терапии тяжёлых пациентов с ишемическим ОНМК, которым присущи наименее благоприятные исходы и наибольший объём прямых медицинских затрат, что делает актуальным вопрос об оценке фармакоэкономических свойств этого препарата в свете новых данных. *Цель:* проведение клинико-экономического анализа результатов лечения для препарата Целлекс® и терапевтических альтернатив, применяемых у пациентов с ОНМК в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. *Методология:* фармакоэкономическое моделирование, анализ «затраты–эффективность», анализ «влияния на бюджет». *Результаты.* Установлено, что применение препарата Целлекс® в контексте российской практики у пациентов, соответствующих характеристикам целевой популяции данного фармакоэкономического исследования, приводит к снижению бюджетного бремени на 26 % на 1-м году, достигающего 46 % на 4-м году. Анализ «затраты–эффективность» указывает, что Целлекс® приводит к большей эффективности использования ресурсов здравоохранения. Анализ чувствительности подтверждает качественную устойчивость результата к изменению рыночной конъюнктуры, выраженному в увеличении цены препарата Целлекс® до 25 % включительно. Это указывает на высокую фармакоэкономическую привлекательность препарата Целлекс® в контексте терапии ишемической формы ОНМК в РФ.

Ключевые слова: Целлекс, ишемический инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, фармакоэкономика, моделирование, анализ затраты–эффективность, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of Cellex® in the treatment of ischemic stroke

Cheberda A.E., Belousov D.Yu.

LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Moscow

Abstract. *Actuality.* Acute cerebral circulation disorders remain an important problem of modern health care. Available evidence suggests that both reperfusion and neuroprotection are important to ensure a favorable outcome of treatment. In the context of neuroprotection, considerable interest are peptides with neuroprotective properties. A recent randomized controlled trial of the Cellex® showed positive results for treatment of severe patients with acute cerebral circulation disorders with less favorable outcomes and the highest direct medical costs, which makes the question of assessing the pharmacoeconomic properties of this drug relevant in the light of new data. *Objective.* To conduct a clinical and economic analysis of treatment outcomes for Cellex® and therapeutic alternatives used in patients with Acute cerebral circulation disorders and early rehabilitation period of the disease within the framework of the state guarantee programs of free medical care. *Methodology.* Pharmacoeconomic modeling, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis. *Results.* Established that the use of Cellex® in the context of Russian practice in patients corresponding to the characteristics of the target population of this pharmacoeconomic study leads to reduce the budget burden by 26 % for 1 year, reaching 46 % at 4 years. The cost-effectiveness analysis indicates that Cellex® leads to greater efficiency in the use of health resources. The sensitivity analysis confirms the stability of this result to a change in the market situation, expressed in an increase in the price of Cellex® preparation to 25 % inclusive. This indicates a high pharmacoeconomic feasibility of Cellex® in the context of therapy the ischemic form of acute cerebral circulation disorders in Russian Federation.

Keywords: Cellex, ischemic stroke, acute cerebral circulation disorders, pharmacoeconomics, modeling, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis

Для цитирования:

Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ применения препарата Целлекс® при лечении ишемического инсульта // *Качественная клиническая практика*. 2018;1:25-34. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10035.

For citations:

Cheberda AE, Belousov DYU. Farmakoehkonomicheskij analiz primeneniya preparata Celleks® pri lechenii ishemicheskogo insul'ta. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Pharmacoeconomic analysis of Cellex® in the treatment of ischemic stroke. *Good Clinical Practice*] 2018;1:25-34. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10035.

Введение

Одной из важнейших проблем современного здравоохранения (как в Российской Федерации (РФ), так и за рубежом) по-прежнему остаётся острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), поскольку данное заболевание остаётся одной из основных причин преждевременной смерти, длительной заболеваемости и инвалидизации [8, 32, 35]. При этом на ОНМК по ишемическому типу (ишемический инсульт, инфаркт мозга) приходится более 80 % процентов всех инсультов [7] и подавляющее большинство всех связанных с ОНМК случаев инвалидизации в РФ [5, 22]. Объём эпидемиологических данных о распространённости инсульта в РФ ограничен, заболеваемость инсультом в целом в РФ составляет ориентировочно 450 тыс. случаев в год [7, 9, 13] (соответственно заболеваемость ишемическим инсультом составляет 360 тысяч случаев в год). При этом около трети инсультов характеризуются тяжёлым течением [7, 9, 13, 31].

Потери государства от инсульта составляют не менее 304 млрд руб. в год [13]. Лечение ОНМК ишемического типа складывается из госпитализации в профильный стационар, проведения базисной и специфической терапии ишемического инсульта, определения и проведения мер ранней вторичной профилактики инсульта и обеспечения реабилитации и ранней активации пациентов, при этом стратегическое значение имеют адекватная, своевременная реперфузия и нейтропротекция [13, 33, 38]. В контексте нейтропротекции большой интерес представляют препараты пептидного происхождения, обладающие нейтропротективными свойствами [2–4, 11, 12, 18, 24, 35]. Проведённое сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование (РКИ) препарата Целлекс® [18] показало важные результаты в отношении терапии тяжёлых пациентов с ишемическим ОНМК, которым присущи наименее благоприятные исходы и наибольший объём прямых медицинских затрат на лечение и реабилитацию.

Это делает актуальным вопрос об оценке фармакоэкономических свойств этого препарата в свете новых данных, ставший предметом настоящего фармакоэкономического исследования.

Цель исследования

Проведение клинко-экономического анализа результатов лечения препарата Целлекс® и терапевтических альтернатив у пациентов с ОНМК в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания в рамках программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Задачи исследования

1. Поиск и анализ исследований о клинической эффективности и безопасности сравниваемых терапевтических альтернатив.
2. Расчёт затрат на проведение терапии ОНМК в рамках ПГГ.
3. Расчёт прямых медицинских затрат на ведение пациентов с ОНМК в рамках ПГГ.
4. Расчёт прямых медицинских затрат на терапию серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) и побочных эффектов сравниваемых видов терапии в рамках ПГГ.
5. Разработка клинко-экономической модели терапии препаратом Целлекс® и препаратами сравнения, учитывающей данные о клинической эффективности и безопасности из доступных РКИ, а также смоделированные данные исходов лечения.

Методология исследования

Данное фармакоэкономическое исследование проведено в соответствии с отраслевым стандартом «Клинко-экономические исследования», применяемым в РФ [17] и действующими рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ [15, 16].

При проведении исследования была использована следующая методологическая схема: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); анализ исходов; определение критериев эффективности и безопасности; проведение анализа затрат; проведение анализов «затраты–эффективность» и «влияния на бюджет», анализа чувствительности; формирование выводов.

В рамках данной методологии был проведён поиск научных публикаций, посвящённых РКИ, сетевым мета-анализам и систематическим обзорам терапии ОНМК ишемического типа.

Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словами были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «stroke», «ischemic stroke», «prognosis», «brain», «mRS», «NIHSS» и другие.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения сравниваемых комбинированных препаратов в качестве компонента терапевтических схем, применяемых для лечения ОНМК, а также публикации, посвящённые разработке методологии прогнозирования раннесрочных, среднесрочных и долгосрочных исходов (как в плане функционального статуса, так и в плане частоты повторных сердечно-сосудистых событий и величины потребности в реабилитационном пособии) на основании ранних (до 31 дня) исходов лечения.

Критерии исключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии ОНМК.

Целевой популяцией являлись российские пациенты старше 60 лет с ОНМК ишемического типа в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания.

Количество анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе было по 1 000 больных для нужд анализа «затраты–эффективность». Для анализа «влияния на бюджет» использовалась численность популяции, рассчитанная на основании эпидемиологических данных о распространённости ОНМК в РФ.

Перспектива анализа с точки зрения системы здравоохранения РФ, в рамках ППГ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (плательщик — ТФОМС), а также с позиции бюджета РФ в целом.

Основной аудиторией являются врачи-терапевты, врачи-неврологи, клинические фармакологи, специалисты по экономике здравоохранения, члены формулярных комитетов, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

Временной горизонт. Исследование проводилось со следующими горизонтами: 3 мес., 1 год и 4 года, что связано с особенностями существующей методологии прогнозирования долгосрочных исходов инсульта на основании ранних результатов терапии.

Сравниваемые терапевтические альтернативы. В качестве сравниваемых терапевтических альтернатив в данном исследовании выступали:

- «рутинная практика» терапии больных с ОНМК в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания (включая базовую терапию на основании действующего Стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга [23]);
- терапия ОНМК в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания с использованием препарата Целлекс®; препарат назначался вместе с другими препаратами и мероприятиями, входящими в Стандарт [23], подкожно по 0,1 мг (1 мл) один раз в сутки, утром или днём, в течение 10 дней, начиная с первого дня госпитализации.

Источники данных о сравнительной клинической эффективности: в ходе анализа существующей медицинской литературы, при поддержке заказчика было выявлено одно современное, высококачественное РКИ [18], содержащее данные, необходимые для осуществления прогнозирования исходов с помощью методологии, описанной Kissela B. et al. [36].

Данное РКИ обладает высокой релевантностью ввиду того, что оно посвящено непосредственно терапии с добавлением препарата Целлекс® в сравнении с терапией в рамках рутинной клинической практики в РФ и предоставляет необходимую информацию для моделирования сравнительно долгосрочных исходов.

Это исследование было использовано в качестве источника данных о клинической эффективности и безопасности сравниваемых альтернатив.

Критерии оценки эффективности. В качестве критерия эффективности для фармакоэкономического анализа была выбрана точка, отражающая среднее улучшение (уменьшение) показателя по модифицированной шкале Рэнкина, т. к. показатели по шкале Рэнкина являются распространённым и широко валидированным инструментом оценки независимости, инвалидизации пациентов и нуждаемости во внешней помощи. В контексте данного исследования «улучшение (уменьшение) показателя по модифицированной шкале Рэнкина» считалось «суррогатной» точкой [30]. Величина уменьшения относительно исходного (на момент поступления) показателя по данной шкале отражает то, насколько проводимая терапия смогла улучшить общее состояние пациента. Таким образом, данная точка оценки исходов лечения обладает существенной значимостью как с позиции интересов пациента, так и с позиции системы здравоохранения.

Также был выполнен анализ эффективности с использованием конечной точки [30] — «число больных, достигших балл 3 и ниже по шкале Рэнкина». Поскольку балл выше 3 по шкале Рэнкина фактически эквивалентен инвалидности 1-й группы (пациент не может самостоятельно себя обслуживать, не может быть оставлен по месту проживания один на длительный срок [14]), данный показатель является высокозначимой конечной точкой как для пациента, так и для государства в целом и системы здравоохранения, и может рассматриваться как конечная точка популяционного уровня [30].

Критерии безопасности. Поскольку в ходе РКИ было установлено, что препарат Целлекс® характеризуется «благоприятным профилем безопасности, сравнимым с плацебо» [18], включение в модель учёта стоимости компенсации СНЯ не потребовалось.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: оценка производилась на основании данных перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) [6], а также тарифов МГФОМС на медицинские услуги [25]. Для препаратов, данные о цене на которые отсутствуют в вышеназванных источниках, но которые входят в Стандарт [23], использовалось среднее значение цены по данным ресурса artekamos.ru [10]. Для оценки стоимости реабилитационных мероприятий использовалась стоимость койко-дня учреждения реабилитационного профиля, установленная программой государственных гарантий Москвы, которая составляет 2 537,24 руб. [19].

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Были рассчитаны прямые медицинские затраты, включающие следующие стоимости:

- стоимость курса терапии ОНМК ишемического типа на основании действующего Стандарта [23];
- стоимость реабилитационных мероприятий.

Модель также учитывала стоимость инвалидизации [20, 21, 26, 27], включавшую:

- фиксированную доплату к страховой пенсии для инвалида I группы, равную 9 965,8 руб.;
- федеральную доплату, равную 4 700 руб.;
- ежемесячную денежную выплату (ЕДВ), равную 3 626,98 руб.;
- денежное выражение набора социальных услуг (НСУ), равное 1 075 руб.;
- выплату по уходу за инвалидом, не способным к самообслуживанию, равную 1 200 руб.

Обзор клинико-экономической модели

Для каждой из перечисленных выше терапевтических альтернатив формировалась симулируемая группа численностью 1 000 пациентов. После этого каждая симулируемая группа включалась в модель «дерево принятия решения» (рис. 1) для анализа динамики состояния пациентов и оценки исходов терапии, которые проводились до окончания горизонта моделирования. Данный тип модели был выбран по причине того, что опубликованный в рецензируемой медицинской литературе инструмент моделирования долгосрочных и ранних исходов инсульта учитывает фактор времени (и имеет строго заданные сроки прогнозирования — 3 мес и 4 года) [36], что позволило использовать его в качестве элемента модели «дерево принятия решения» и избежать дополнительных допущений и искажений, связанных с преобразованием инструмента, дающего прогноз для фиксированных разноразмерных сроков



Рис. 1. Обобщённое представление модели

(3 мес. и 4 года) в типичную Марковскую модель. При создании модели учитывались особенности процесса разработки биологических и медицинских моделей [39].

Поскольку смертность от инсульта зависит от большого числа факторов клинической практики, которые различаются между российской и зарубежной практикой, и поскольку каждый предыдущий инсульт оказывает существенное влияние на течение и исход последующих [36], модель не учитывала смертельные исходы и возможность возникновения множественных повторных ОНМК (за время моделирования у пациента мог развиваться только один повторный эпизод ОНМК).

Модель учитывала ожидаемую продолжительность реабилитации (на основании исследования *Yang C.P. et al.*, устанавливающего связь между показателями по шкале Рэнкина и продолжительностью реабилитации [40]). Модель также учитывала вероятность наступления повторного инсульта в раннем (до 31 дня после того, как пациент выпишется из лечебного учреждения) периоде, на основании описанной в литературе связи [37] между вероятностью повторного инсульта и значениями по модифицированной шкале Рэнкина, которые наблюдаются на момент завершения основного курса лечения. При возникновении повторного инсульта пациенты полностью проходят повторный курс лечения, однако, в соответствии с методологией оценки долгосрочного прогноза [36], неблагоприятное влияние предшествующего инсульта учитывается.

Ключевые допущения модели:

- Моделирование смертности выходит за рамки данного исследования.
- Повторный инсульт может развиваться только один раз за время моделирования.
- Для нужд анализа «затраты–эффективность» считается, что показатели в конце первого года соответствуют таковым на 3 месяцах после реабилитации после последнего инсульта. Допущение является консервативным, т. к. используемый алгоритм моделирования исходов [36] указывает на улучшение показателей с течением времени.

На основании моделирования был проведён ряд анализов: анализ «затраты–эффективность», анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности.

Анализ «затраты–эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis / CEA). Для каждой из симулируемых групп был проведён расчёт показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio / CER). Показатель CER выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности. Демонстрирующим превосходство считалась терапевтическая альтернатива, обладающая наименьшим показателем CER, рассчитанным по следующей формуле [29]:

$$CER = DC \div Ef,$$

где:

CER — показатель эффективности затрат;
DC — прямые медицинские затраты;
Ef — эффективность (действенность, efficacy).

Анализ «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis /BIA) позволяет определить финансовые последствия для бюджета здравоохранения от замены стандартной терапии на терапию с использованием инновационного или другого (уже существующего) метода лечения [1, 28].

Результат анализа «влияния на бюджет» выражается в денежных единицах, которые определяют экономию бюджетных средств или потребность в дополнительных бюджетных средствах при использовании оцениваемой технологии. В случае если стоимости сравниваемых медицинских технологий равны и результат анализа «влияния на бюджет» равен нулю, то использование оцениваемого метода лечения может быть охарактеризовано, как не приводящее к увеличению бюджета в сравнении с использованием уже существующего метода лечения.

В рамках данного исследования при анализе BIA расчёт проводился на всю популяцию пациентов в РФ, имеющих тяжёлое течение ОНМК ишемического типа.

Анализ чувствительности. Проведён однофакторный анализ чувствительности, направленный на оценку устойчивости полученных результатов к изменениям рыночной конъюнктуры, выраженным в росте

цены на препарат Целлекс®. Для этого проводилось последовательное увеличение цены на +25 % с шагом в 5 %. На каждом этапе этого процесса производился повторный расчёт показателя CER и BIA.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг и препаратов производится с использованием коэффициента дисконтирования, равного 5 % [17].

Прочее. Все расчёты выполнены на основании цен 2017 г. Окончательные данные выражены в показателях эффективности затрат и экономии бюджета. Все расчёты произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

Результаты исследования

Показатели клинической эффективности. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании [18], осуществлялось прямое сравнение исследуемых терапевтических альтернатив. Поскольку при наличии возможности желательно использовать результаты прямых сравнений, данные о величине влияния сравниваемых терапевтических альтернатив на клинический исход, выраженный в динамике изменений по шкале Рэнкина, основывались на данном исследовании. Это исследование послужило источником показателя тяжести инсульта по NIHSS при поступлении (необходимого для проведения прогностических расчётов), на основании которых для моделирования была отобрана когорта пациентов с тяжёлым инсультом.

Таблица 1

Средние показатели по шкале Рэнкина при поступлении, через 3 нед., а также через 3 мес. и через 4 года (на основании моделирования)

Показатели	Целлекс®	Рутинная практика
NIHSS при поступлении	17 [18]	17 [18]
Показатели по модифицированной шкале Рэнкина при поступлении	4 [18]	4 [18]
Показатели по модифицированной шкале Рэнкина на момент окончания стационарной терапии (через 3 нед.)	2,7 [18]	3,6 [18]
Показатели по модифицированной шкале Рэнкина через 3 месяца (на основании моделирования)	2,8	3,4
Показатели по модифицированной шкале Рэнкина через 4 года с дисконтированием (на основании моделирования)	1,9	2,3

Примечания: NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (Шкала инсульта Национального института здоровья); [] — источник.

Таблица 2

Улучшение показателей по шкале Рэнкина и число пациентов, избежавших инвалидизации

Показатели	Целлекс®	Рутинная практика
Улучшение показателей по шкале Рэнкина через 3 месяца (в среднем)*	1,1	0,5
Улучшение показателей по шкале Рэнкина через 4 года (в среднем)*	2,0	1,6
Число пациентов, избежавших нарушений приводящих к инвалидности 1 группы (3 балла и меньше по шкале Рэнкина на момент окончания терапии)*	772	375

Примечание: * — более высокое значение означает больший клинический эффект.

В качестве показателей тяжёлого инсульта выступали полученные в РКИ [18]: средний балл NIHSS, равный 17 и средний балл по шкале Рэнкина, равный 4.

В ходе вышеописанного исследования было установлено, что среди данной когорты пациентов наблюдается статистически значимое превосходство препарата Целлекс® в плане показателей по модифицированной шкале Рэнкина на момент выписки из стационара (через 3 нед. с момента поступления) [18], что позволило выполнить анализ «затраты–эффективность».

Показатели при поступлении, после выписки из стационара (через 3 нед.), а также прогнозируемые исходы на основе моделирования приведены в табл. 1 и 2.

Следует заметить, что полученный эффект несколько меньше, чем можно было бы ожидать на основании самого лишь математического аппарата прогнозирования исходов Kissela B., et al., положенного в основу данной модели и предполагающего более выраженное улучшение показателей на отрезке между сроком 3 мес и 4 года [36]. Это связано с тем фактом, что в данной модели описанный Kissela B., et al. аппарат прогнозирования исходов был дополнен с целью учёта вероятности возникновения раннего повторного инсульта [37]. Это приводит к некоторому снижению среднего результата в обеих симулируемых группах (с сохранением преимущества в группе препарата Целлекс®).

Прямые медицинские затраты. На основании моделирования был проведён расчёт прямых медицинских затрат для сравниваемых терапевтических альтернатив, результаты которого представлены в табл. 3.

Таблица 3

Прямые медицинские затраты на 1 000 пациентов (инсульт + реабилитация, без учёта инвалидности), руб.

Прямые медицинские затраты	Целлекс®	Рутинная практика
Терапия первого инсульта, руб.	107 977 306	93 940 088
Реабилитация в связи с первым инсультом, руб.	120 894 411	137 010 960
Терапия повторного инсульта, руб.	8 197 637	9 232 431
Реабилитация в связи с повторным инсультом, руб.	9 178 303	13 465 437
ИТОГО:	246 247 657 (–3 %)	253 648 916

Полученные результаты указывают, что терапевтическая альтернатива с использованием препарата Целлекс® сопряжена со снижением прямых медицинских затрат (величина экономии при использовании Целлекса® в контексте стоимости годового лечения с учётом вероятностей возникновения повторного инсульта и влияния на потребность в реабилитационных мероприятиях составляет 3 %).

Это связано со снижением продолжительности реабилитации и уменьшением вероятности дорогостоящих повторных инсультов.

Также по описанной выше методологии был проведён расчёт прямых затрат, связанных с инвалидизацией (на 1 год и на 4 года), результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Прямые затраты на 1 000 пациентов в связи с инвалидностью, за 1 год и за 4 года, руб.

Год терапии	Целлекс®	Рутинная практика
1 год	56 273 446	154 258 350
4 года	225 093 784	617 033 400

Как видно из табл. 4, прямые затраты (в связи с инвалидностью за 1 год применения препарата Целлекс® по сравнению с рутинной практикой) будут снижены на 63,5 %. Это объясняется существенным уменьшением числа пациентов, у которых развились стойкие нарушения, исключающие возможность самообслуживания.

Анализ «затраты–эффективность». На основании описанной ранее модели было выполнено моделирование с последующим анализом «затраты–эффективность» на основе описанных выше критериев эффективности, результаты которого представлены в табл. 5–8.

Таблица 5

Анализ «затраты–эффективность»: критерий эффективности — улучшение показателей по шкале Рэнкина (в среднем), расчёт на 1 год на 1 000 пациентов

Показатели	Целлекс®	Рутинная практика
Средние прямые затраты, руб.	302 521 105	407 907 268
Улучшение показателей по шкале Рэнкина (в среднем)	1, 1158	0,5614
CER, руб.	271 124 848	726 589 361

Таблица 6

Анализ «затраты–эффективность»: критерий эффективности — «улучшение показателей по шкале Рэнкина», расчёт на 4 года на 1 000 пациентов (с дисконтированием)

Показатели	Целлекс®	Рутинная практика
Средние прямые затраты, руб.	404 116 370	746 501 252
Улучшение показателей по шкале Рэнкина (в среднем)	2,0911	1,6674
CER, руб.	193 251 519	447 681 702

Таблица 7

Анализ «затраты–эффективность»:
критерий эффективности — «число пациентов, избежавших инвалидности I группы», расчёт на 1 год

Показатели	Целлекс	Рутинная практика
Средние прямые затраты, руб.	302 521 105	407 907 268
Число пациентов, избежавших нарушений приводящих к инвалидности I группы (3 балла и меньше по шкале Рэнкина на момент окончания терапии)	772	375
CER, руб.	391 867	1 087 753

Таблица 8

Анализ «затраты–эффективность»:
критерий эффективности — «число пациентов, избежавших инвалидности I группы», расчёт на 4 года (с дисконтированием)

Показатели	Целлекс*	Рутинная практика
Средние прямые затраты, руб.	404 116 370	746 501 252
Число пациентов, избежавших нарушений приводящих к инвалидности I группы (3 балла и меньше по шкале Рэнкина на момент окончания терапии)	772	375
CER, руб.	523 467	1 990 670

Как видно из представленных табл. 5–8, терапевтическая альтернатива с использованием препарата Целлекс® обладает наибольшей эффективностью затрат (наименьшим показателем CER) на всех сроках моделирования и для всех использованных вариантов критериев эффективности, несмотря на консервативное допущение в отношении улучшения показателей по шкале Рэнкина в течении 1 года. Применение препарата также сопряжено со снижением прямых медицинских затрат на всех сроках моделирования и для всех использованных вариантов критериев эффективности, что позволяет говорить о превосходстве схемы лечения с использованием препарата Целлекс®.

Анализ «влияния на бюджет». По описанной выше методологии был проведён расчёт анализа «влияния на бюджет», рассчитанный на симулируемую популяцию, численно равную числу российских пациентов с ОНМК ишемического типа с тяжёлым течением (120 000 человек) [7, 9, 13, 31].

Результаты ВИА представлены в табл. 9.

Полученный результат указывает, что переход на препарат Целлекс® сопряжён с существенной экономией бюджетных средств, достигающей более 12 млрд руб. в течение первого года (что означает экономию 26 % бюджетных средств) при условии его приме-

Таблица 9

Анализ «влияния на бюджет», руб.

Показатели	Целлекс	Рутинная практика
Год 1	36 302 532 228	48 948 871 615
Год 4	48 493 963 895	89 580 149 344
Разница симулируемых групп на 1 году	–12 646 339 387 (–26 %)	—
Разница симулируемых групп на 4 году	–41 086 185 449 (–46 %)	—

ния у всей популяции больных, и более 41 млрд руб. за 4 года (46 % экономии) на момент окончания моделирования.

Анализ чувствительности. Для того, чтобы оценить устойчивость результатов моделирования к изменению рыночной ситуации был проведён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена препарата Целлекс® постепенно повышалась на 5 %, до достижения порога в 25 % либо до возникновения качественных изменений в результатах модели.

На каждом этапе производился перерасчёт СЕА и ВИА. Качественного изменения результатов не произошло, даже после достижения порога в 25 %, что указывает на высокую устойчивость полученного результата к изменению рыночной ситуации.

Основные выводы

Проведённое моделирование схем лечения ОНМК ишемического типа в рамках рутинной практики и с помощью терапевтической схемы, включающей препарат Целлекс® показало, что:

- включение препарата Целлекс® в схему лечения приводит к снижению прямых медицинских затрат, прежде всего ввиду уменьшения продолжительности реабилитации и числа инвалидизированных пациентов;
- применение препарата Целлекс® сопряжено с большей клинической эффективностью, как в плане улучшения показателей по шкале Рэнкина, так и в плане увеличения числа пациентов, избежавших инвалидизации.

Таким образом, схема лечения с применением препарата Целлекс® обладает наибольшей эффективностью затрат в рамках анализа «затраты–эффективность».

Анализ влияния на бюджет указывает, что использование схем, включающих Целлекс®, позволяет добиться снижения бюджетного бремени на 26 % на 1-м году, достигающего 46 % на 4-м году.

Полученные результаты позволяют утверждать, что включение препарата Целлекс® в схемы терапии инсульта является целесообразным, так как препарат обладает существенными фармакоэкономическими

преимуществами и способен обеспечить более эффективное использование средств системы здравоохранения РФ и более благоприятные исходы лечения.

Ограничения исследования

Представленное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений:

- при моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе данной публикации;
- при построении математического аппарата исследования использовался ряд зарубежных исследований,

результаты которых могут не в полной мере отражать особенности российской популяции пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Данное фармакоэкономическое исследование было осуществлено при поддержке фармацевтической компании АО «Фарм-Синтез».

Участие авторов. Чеберда А.Е. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Белоусов Д.Ю. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чеберда Алексей Евгеньевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-код: 6912-3783

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, [www. HealthEconomics.ru](http://www.HealthEconomics.ru)
к.м.н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

Cheberda Alexey

Corresponding author

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN code: 6912-3783

LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, [www. HealthEconomics.ru](http://www.HealthEconomics.ru)
Ph.D., MBA, Executive Director, LLC "Center for Pharmacoeconomics Research"

Белоусов Дмитрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, [www. HealthEconomics.ru](http://www.HealthEconomics.ru)
генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

Belousov Dmitry

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN code: 6067-9067

LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, [www. HealthEconomics.ru](http://www.HealthEconomics.ru)
General Director of LLC "Center for Pharmacoeconomics Research"

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Комарова В.П., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований» // М.: 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
2. Бельская Г.Н., Пизова Н.В., Соколов М.А. и др. Влияние нейропротективной терапии на течение церебрального инсульта // Медицинский совет. 2016; 11: 26–31.
3. Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А., Горюжа Е.Н., Буторакина Т.Л., Соколов М.А., Измайлов И.А. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции // ЖНИП им. С.С. Корсакова. 2016; 5: 33–37.
4. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г., Соколов М.А., Измайлов И.А. Возможности коррекции речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта с помощью нейропротективной терапии // ЖНИП им. С.С. Корсакова. 2015; 9(2): 60–63.
5. Виленский Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом // СПб.: Фолиант. – 2005.
6. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 20.03.2018).
7. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России. // Журнал невропатологии и психиатр. (приложение «Инсульт»). 2003; 9: 3–10.
8. Денисова Е.В. Актуальные вопросы эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга в мире // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2011; 3: 8–15.
9. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова // М.: МЕДпресс-информ, 2008.
10. Информационный сервис «aptekamos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://aptekamos.ru/> (дата обращения 20.03.2018).

11. Камчатнов П.Р., Чузунов А.В. Метаболическая терапия в ведении больного ишемическим инсультом // Фарматека. 2014; 9: 33–38.
12. Камчатнов П.Р., Измайлов И.А., Умарова Х.Я. и др. Результаты применения Целлекса у больных ишемическим инсультом // Фарматека. 2015; 19: 52–57.
13. Котов С.В., Стаховская Л.В., Исакова Е.В., Иванова Г.Е. и др. Инсульт. Руководство для врачей; под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. // М.: МИА. – 2013. – С. 400.
14. Мельникова Е.В., Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Иванова Г.Е. Модифицированная шкала Рэнкина – универсальный инструмент оценки независимости и инвалидизации пациентов в медицинской реабилитации // Consilium Medicum. 2017; 19(2.1): 8–13. DOI: 10.1007/s11255-013-0509-9
15. Методические рекомендации ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [Электронный ресурс]. Москва: ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, 2016. URL: <https://rosmedex.ru/25-12-16/> (дата обращения 21.03.2018).
16. Методические рекомендации ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственных препаратов [Электронный ресурс]. Москва: ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, 2016. Режим доступа: <http://rosmedex.ru/25-12-16/> (дата обращения 21.03.2018).
17. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002.
18. Отчет о результатах клинического исследования по протоколу № TSEL-IV-2013 «Двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное мультицентровое клиническое исследование эффективности препарата Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. АО «Фарм-Синтез». – М.: 2018 г.

19. Постановление Правительства Москвы от 23 декабря 2016 г. № 935-ПП «О территориальной программе государственных гарантий Бесплатного оказания гражданам гражданской помощи в городе Москве на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов» (в ред. постановления Правительства Москвы от 11.07.2017 № 462-ПП).
20. Постановление Правительства Российской Федерации № 95 от 20 февраля 2006 г. № 95 (ред. от 24.01.2018) «О порядке и условиях признания лица инвалидом».
21. Постановление Правительства РФ от 04.06.2007 № 343 (ред. от 02.06.2016) «Об осуществлении ежемесячных компенсационных выплат неработающим трудоспособным лицам, осуществляющим уход за инвалидом I группы (за исключением инвалидов с детства I группы), а также за престарелым, нуждающимся по заключению лечебного учреждения в постоянном постороннем уходе либо достигшим возраста 80 лет».
22. Скорцова В.И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы // Неврологический журнал. 2001; 6(3): 4–6.
23. Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга. Утвержден приказом МЗ РФ №1740н от 29 декабря 2012 г.
24. Танашия М.М., Домашенко М.А. Новые возможности нейротекции влечении пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения // Нервные болезни. 2016; 1: 16–21.
25. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2018 год от «29» декабря 2017 года, с приложениями, г. Москва [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mgfoms.ru/strahovye-kompnani/tarifi> (дата обращения 25.01.2018).
26. Федеральный закон «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации» от 15.12.2001 № 166-ФЗ.
27. Федеральный закон от 24 ноября 1995 г. № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».
28. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. – М., 2011.
29. Язудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012; 4: 3–8.

следований. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012; 4: 3–8.

30. Язудина Р.И., Чибилев В.А. Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях. // Фармакоэкономика. 2010; 2:12–18.
31. Canadian Stroke Network: The quality of stroke care in Canada. 2011–Ottawa (ON) Available at: <http://www.canadianstrokenetwork.ca/wp-content/uploads/2011/06/QoS-EN1.pdf> (дата обращения 20.03.2018).
32. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. Circ Res. 2017; 120: 439–448.
33. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee // Cerebrovasc Dis. 2008; 25: 457–507.
34. Hutter-Paier B., Grygar E., Fruhwirth M., Temmel I., Windisch M. Further evidence that Cerebrolysin protects cortical neurons from neurodegeneration in vitro. J. Neural Transm. Suppl. 1998; 53: 363–72.
35. Kim AS, Johnston SC. Temporal and geographic trends in the global stroke epidemic. Stroke. 2013; 44: 123–125.
36. Kissela B, Lindsell CJ, Kleindorfer D, et al. Clinical Prediction of Functional Outcome after Ischemic Stroke: The Surprising Importance of Periventricular White Matter Disease and Race // Stroke; a journal of cerebral circulation. 2009; 40(2): 530–536.
37. Park JH, Ovbiagele B. Relationship of functional disability after a recent stroke with recurrent stroke risk. Eur J Neurol. 2016; 23: 361–367.
38. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018; 49: e46.
39. Schwartz R. Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods. The MIT Press, 2008; Cambridge, Massachusetts, USA.
40. Yang CP, Finestone HM, Chen PY. Psychosocial determinants of longer length of stay on a Canadian stroke inpatient rehabilitation unit. Int J Phys Med Rehabil. 2015; 3:281.

References

1. Belousov YuB, Komarova VP, Belousov DYU. Uchebnoe posobie "Osnovy farmakoekonomicheskikh issledovaniy" [Textbook "Fundamentals of Pharmacoeconomic Research"]. Moscow. 2000. Nacionalnyy fond sodejstviya nauchnym i klinicheskim issledovaniyam pri RGMU. (In Russ)
2. Belskaya GN, Pizova NV, Sokolov MA i dr. Vliyani enejprotektivnoy terapii na techenie cerebralnogo insulta. [Influence of neuroprotective therapy on the course of cerebral stroke]. Medicinskij sovet. 2016;11:26–31. (In Russ)
3. Belskaya GN, Chuprina SE, Vorobev AA, Gorozha EN, Butorakina TL, Sokolov MA, Izmailov IA. Kognitivnye narusheniya pri insulte vozmozhnosti medikamentoznoy korektsii [Cognitive impairment in stroke: the possibility of drug correction]. ZhNIP im S.S. Korsakova. 2016;5:33–37. (In Russ)
4. Belskaya GN, Krylova LG, Sokolov MA, Izmailov IA. Vozmozhnosti korektsii rechevykh rasstrojstv v Ostrom periode ishemicheskogo insulta s pomoshchyu nejprotektivnoy terapii. [Opportunities for correcting speech disorders in the acute period of ischemic stroke with the help of neuroprotective therapy] ZhNIP im SS Korsakova. Insult. 2015;9(2):60–63. (In Russ)
5. Vilenskij BS. Sovremennaya taktika borby s insultom [Modern tactics to combat stroke]. SPb.: Foliant – 2005.
6. Gosudarstvennyy reestr predelnykh cen [State register of maximum selling prices] Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
7. Gusev EI. Problema insulta v Rossii [The problem of stroke in Russia]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii. (prilozhenie. Insult). 2003;9:3–10. (In Russ)
8. Denisova EV. Aktualnye voprosy epidemiologii i osushtvleniya zabolevaniy golovnogo mozga v mire. [Topical issues of the epidemiology of cerebrovascular diseases in the world]. Vestnik obshchestvennogo zdorovya i zdavoohraneniya Dalnego Vostoka Rossii. 2011;3:8–15. (In Russ)
9. Insult: diagnostika lechenie profilaktika. [Stroke: diagnosis, treatment, prevention] Pod red ZA Suslinoj, MA. Piradova. M.: MEDpress-inform, 2008 g. (In Russ)
10. Informacionnyj servis aptekamos.ru [Information service "apteka.mos.ru"]. Available at: <http://apteka.mos.ru/>
11. Kamchatnov PR, Chugunov AV. Metabolicheskaya terapiya v vedenii bolnogo ishemicheskim insultom. [Metabolic therapy in the management of patients with ischemic stroke]. Farmateka. 2014;9:33–38. (In Russ)
12. Kamchatnov PR, Izmailov IA, UmarovaHYa i dr. Rezultaty primeneniya Celleksa u bolnyh ishemicheskim insultom. [Results of Cellex application in patients with ischemic stroke]. Farmateka. 2015;19:52–57. (In Russ)

13. Kotov SV, Stahovskaya LV, Isakova EV, Ivanova GE i dr. Insult. Rukovodstvo dlya vrachej [Stroke. A guide for doctors]; pod red. LV Stahovskoj, SV Kotova. M.: MIA, 2013; 400. (In Russ)
14. Mel'nikova EV, Shmonin AA, Mal'ceva MN, Ivanova GE. Modificirovannaya shkala Rehnkina – universal'nyj instrument ocenki nezavisimosti i invalidizatsii pacientov v medicinskoj reabilitatsii [The modified Rankin scale is a universal tool for assessing the independence and disability of patients in medical rehabilitation]. Consilium Medicum. 2017;19 (2.1):8–13. (In Russ)
15. Metodicheskie rekomendatsii FGBU "CEHKKMP" Minzdrava Rossii po ocenke vliyaniya na byudzet v ramkah realizatsii Programmy gosudarstvennykh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi [Methodical recommendations of FGBU "CEHKKMP" of the Ministry of Health of Russia to budget impact analysis as a part of the implementation of the State Program of guarantees for free provision of medical care to citizens]. Moscow: FGBU "CEHKKMP" MinzdravaRossii, 2016. Available at: <https://rosmedex.ru/25-12-16/> (In Russ)
16. Metodicheskie rekomendatsii FGBU "CEHKKMP" Minzdrava Rossii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ehkonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata [Methodical recommendations of FGBU "CEHKKMP" of the Ministry of Health of Russia for conducting a comparative clinical and economic evaluation of a medicinal product]. Moscow: FGBU "CEHKKMP" Minzdrava Rossii, 2016. Available at: <https://rosmedex.ru/25-12-16/> (In Russ)
17. Otrastlevoy standart "Kliniko-ehkonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya" [Industry standard "Clinical and economic research. General provisions"] Prikaz Minzdrava RF ot 27.05.2002. No163 vmeste s OST 91500.14.0001-2002. (In Russ)
18. Otchet o rezul'tatah klinicheskogo issledovaniya po protokolu No TSEL-IV-2013 "Dvoynoe slepoe placebo kontroliruemoe randomizirovannoe multitsentrovoye klinicheskoe issledovanie effektivnosti preparata Celleks v lechenii bol'nyh s ostrym narusheniem mozgovogo krovoobrascheniya po ishemicheskomu tipu. AO "Farm-Sintez". M. 2018 [Report on the results of the clinical trial according to the protocol No. TSEL-IV-2013 "Double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter clinical trial of the effectiveness of the Cellex preparation in the treatment of patients with acute cerebrovascular disorders by ischemic type. JSC "Farm Sintez" Moscow. 2018] (In Russ)
19. Postanovlenie Pravitel'stva Moskvyy ot 23 dekabrya 2016 g. No 935-PP "O territorial'noy programme gosudarstvennykh garantij Besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi v gorode Moskve na 2017 god i na planovyy period 2018 i 2019 godov" (vred. Postanovleniya Pravitel'stva Moskvyy ot 11.07.2017 No 462-PP). ["On the territorial program of state guarantees for free medical assistance to Moscow citizens for 2017 and for the planning period 2018 and 2019"] (In Russ)

20. Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii No 95 ot 20 fevralya 2006 g. No 95 (red. ot 24.01.2018) "O poryadke i usloviyah priznaniya lica invalidom". [On the procedure and conditions for the recognition of a person with a disability] (In Russ)
21. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 04.06.2007 No 343 (red. ot 02.06.2016) "Ob osushchestvlenii ezhemesyachnykh kompensacionnykh vyplat nerabotayushchim trudospobnym licam, osushchestvlyayushchim uhod za invalidom I gruppy (za iskl'yucheniem invalidov s detstva I gruppy), a takzhe za prestarelymi, nuzhdayushimsya po zaklyucheniyu lechebnogo uchrezhdeniya v postoyannom postoronnem uhode libo dostigshim vozrasta 80 let". [On the implementation of monthly compensatory payments to unemployed able-bodied persons caring for a disabled person of the 1st group (with the exception of invalids from the childhood of the I group), as well as for the elderly who need a permanent care facility or who have reached the age of 80 years] (In Russ)
22. Skvortsova VI. Ishemicheski jinsult: patogenezhishemii, terapevticheskie podhody. [Ischemic stroke: the pathogenesis of ischemia, therapeutic approaches.] *Nevrologicheskij zhurnal*. 2001;(3):4–6. (In Russ)
23. Standart specializirovannoj medicinskoj pomoschi pri infarkte mozga. [Standard of specialized medical care for cerebral infarction.] *Utverzhdyonprikazom MZ RF No 1740n ot 29 dekabrya 2012*. (In Russ)
24. Tanashyan MM, Domashenko MA. Novye vozmozhnosti nejroprotekcii vlechenii pacientov s ostrymi narusheniyami mozgovogo krovoobrascheniya. [New possibilities of neuroprotection in the treatment of patients with acute cerebral disorders.] *Nervous diseases*. 2016, 1: 16–21]. *Nervnyyebolezni*. 2016;1:16–21. (In Russ)
25. Tarifnoe soglasenie na oplatumedicinskoj pomoschi, okazyvaemoj po territorial'noj programme obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya goroda Moskvyna 2018 god ot "29" dekabrya 2017 goda, s prilozheniyami, g. Moskva [Tariff agreement for the payment of medical assistance provided under the territorial program of compulsory medical insurance of Moscow in 2018 from "29" December 2017]. Available at: <http://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi>. (In Russ)
26. Federal'nyj zakon "O gosudarstvennom pensionnom obespechenii v Rossijskoj Federacii" [Federal Law "On State Pensions in the Russian Federation"] ot 15.12.2001 No 166-FZ. (In Russ)
27. Federal'nyj zakon "O social'noj zaschite invalidov v Rossijskoj Federacii". ["On the social protection of disabled people in the Russian Federation"]. Ot 24 noyabrya 1995 g. No 181-FZ. (In Russ)
28. Habriev RU, Kulikov AYU, Arinina EE. Metodologicheskie osnovy farmakoehtkonomicheskogo analiza. [Methodological bases of pharmacoeconomic analysis]. Moscow. 2011. (In Russ)
29. Yagudina RI, Kulikov AYU, Metelkin IA. Metodologiya analiza "zatraty-ehffektivnost" pri provedenii farmakoehtkonomicheskikh issledovaniy. [Methodology of "cost-effectiveness" analysis in conducting pharmacoeconomic studies.] *Farmakoehtkonomika. Sovremennaya farmakoehtkonomika i farmakoehtpidemiologiya*. 2012;4:3–8. (In Russ)
30. Yagudina RI, Chibilyaev VA. Ispol'zovanie konechnykh i surrogatnykh toчек v farmakoehtkonomicheskikh issledovaniyah. [Use of terminal and surrogate points in pharmacoeconomic studies]. *Farmakoehtkonomika*. 2010;2:12–18. (In Russ)
31. Canadian Stroke Network: The quality of stroke care in Canada. 2011–Ottawa (ON) Available at: <http://www.canadianstrokenetwork.ca/wp-content/uploads/2011/06/QoS-EN1.pdf>
32. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res*. 2017;120:439–448.
33. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457–507.
34. Hutter-Paier B, Grygar E, Fruhwirth M, Temmel I, Windisch M. Further evidence that Cerebrolysin protects cortical neurons from neurodegeneration in vitro. *J. Neural Transm. Suppl*. 1998;53:363–72.
35. Kim AS, Johnston SC. Temporal and geographic trends in the global stroke epidemic. *Stroke*. 2013;44:123–125.
36. Kissela B, Lindsell CJ, Kleindorfer D, et al. Clinical Prediction of Functional Outcome after Ischemic Stroke: The Surprising Importance of Periventricular White Matter Disease and Race. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(2):530–536.
37. Park JH, Ovbiagele B. Relationship of functional disability after a recent stroke with recurrent stroke risk. *Eur J Neurol*. 2016;23:361–367.
38. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49:e46.
39. Schwartz R. Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods. The MIT Press, 2008; Cambridge, Massachusetts, USA.
40. Yang CP, Finestone HM, Chen PY. Psychosocial determinants of longer length of stay on a Canadian stroke inpatient rehabilitation unit. *Int J Phys Med Rehabil*. 2015;3:281.

Фармакоэкономическая целесообразность применения комбинированного препарата Везомни по сравнению с комбинацией тамсулозина и солифенацина в виде монопрепаратов

Зырянов С.К.¹, Дьяков И.Н.^{2,3}

¹ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

² – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

³ – АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва

Резюме. Цель. Провести сравнительную оценку фармакоэкономической эффективности применения комбинированного препарата Везомни по сравнению с комбинацией тамсулозина и солифенацина в виде монопрепаратов у мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Методология. Дизайн исследования – ретроспективный анализ литературных данных. Методы фармакоэкономического анализа – анализ затрат, анализ «влияния на бюджет», анализ «затраты–эффективность», анализ чувствительности. Результаты. Применение препарата Везомни вместо комбинации монопрепаратов тамсулозин + солифенацин позволит снизить нагрузку на бюджет программы государственных гарантий за 3 года на 11,68 %. При размере целевой популяции 1 000 человек экономия составит 6,28 млн руб. Затраты на лечение симптомов нижних мочевых путей за 1 год снизятся на 2 340,76 руб. на 1 человека. При одних и тех же затратах применение фиксированной комбинации позволит обеспечить терапией на 13,23 % пациентов больше, чем при лечении монопрепаратами (1132:1000 человек соответственно). Заключение. Применение комбинированного препарата Везомни фармакоэкономически обосновано и позволяет снизить затраты на терапию симптомов нижних мочевых путей, возникающих на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы в сравнении с применением комбинации монопрепаратов тамсулозина и солифенацина.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, тамсулозин + солифенацин

Pharmacoeconomics expediency of application of the combined preparation of Vezomni in comparison with a combination of Tamsulosin and Solifenacin in the form of monopreparations

Zyryanov S.K.¹, Dyakov I.N.^{2,3}

¹ – Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² – Federal State Budgetary Scientific Institution "I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera", Moscow

³ – ANO "Research and Practical Centre for Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics", Moscow

Abstract. Aim. Conduct a comparative assessment of the pharmacoeconomic efficacy of using the combination Vezomni as compared to a combination of tamsulosin and solifenacin in the form of monopreparations in men with symptoms of the lower urinary tract against a benign prostatic hyperplasia. Methodology. The design of the study is a retrospective analysis of the literature data. Methods of pharmacoeconomic analysis – cost analysis, "budget impact" analysis, cost-effectiveness analysis, sensitivity analysis. Results. The use of Vezomni instead of a combination of monopreparations tamsulosin + solifenacin will reduce the burden on the budget of the state guarantee program by 11.68 % for 3 years. With a target population of 1,000 people, the savings will be 6.28 million rubles. The cost of treatment of symptoms of the lower urinary tract for 1 year will decrease by 2 340.76 rubles. for 1 person. At the same cost, the use of a fixed combination will provide therapy with 13.23 % more patients than with monotherapy (1132: 1000 people, respectively). Conclusion. The use of the combination drug Vezoni is pharmacoeconomically justified and allows to lower the costs for the treatment of lower urinary tract symptoms that occur against the background of benign prostatic hyperplasia in comparison with the use of a monopreparations of tamsulosin and solifenacin.

Keywords: symptoms of the lower urinary tract, benign prostatic hyperplasia, tamsulosin + solifenacin

Для цитирования:

Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Фармакоэкономическая целесообразность применения комбинированного препарата Везомни по сравнению с комбинацией тамсулозина и солифенацина в виде монопрепаратов // *Качественная клиническая практика*. 2018;1:35–40. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10036.

For citations:

Zyryanov SK, Dyakov IN. Farmakoeconomicheskaya celesoobraznost primeneniya kombinirovannogo preparata Vezomni po sravneniyu s kombinaciej tamsulozina i solifenacina v vide monopreparatov. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Pharmacoeconomics expediency of application of the combined preparation of Vezomni in comparison with a combination of Tamsulosin and Solifenacin in the form of monopreparations. *Good Clinical Practice*] 2018;1:35–40. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10036.

Введение

Аденома предстательной железы (АПЖ) — полиэтиологическое заболевание, возникающее вследствие разрастания периуретральной железистой зоны предстательной железы, приводящего к обструкции нижних мочевыводящих путей. Клинически проявляется симптомами, связанными с нарушением проведения мочи по нижним мочевым путям: необходимостью просыпаться ночью, чтобы опорожнить мочевой пузырь, уменьшением напряжения струи мочи, ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания и наличием трудно сдерживаемых позывов на мочеиспускание. Часто присоединяется затруднение в начале акта мочеиспускания, более выраженное утром и заставляющее пациентов натуживаться, чтобы начать мочиться. Всё вышеперечисленные симптомы, как правило, объединяют под общим названием «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП).

Средний возраст появления симптомов заболевания — 60 лет, мужчины старше 65 лет в 30 % случаев имеют развёрнутую клиническую картину заболевания. Есть подтверждения влияния семейного анамнеза [11]. Пальпируемое увеличение простаты обнаруживается в 20 % случаев у мужчин в 60 лет и в 43 % случаев у мужчин в 80 лет. Нужно отметить, что увеличение простаты не всегда сочетается с клиническими проявлениями. К 60 годам 60 % мужчин имеют какую-либо степень клинических проявлений СНМП [3].

Немедикаментозное лечение показано пациентам с незначительной симптоматикой и абсолютными противопоказаниями к оперативному лечению. В подавляющем большинстве случаев применяется медикаментозная терапия. Учитывая прогрессирующий характер данного заболевания, медикаментозную терапию его симптомов следует проводить длительно (иногда в течение всей жизни пациента). При отсутствии симптомов задержки мочеиспускания в качестве терапии выбора применяют α -адреноблокаторы. Больным с объёмом предстательной железы 40 см³ и более или повышенным значением простатспецифического антигена (>1,4–1,6 нг/мл) следует дополнительно назначить ингибиторы 5- α -редуктазы. Антагонисты мускариновых рецепторов традиционно применяются для лечения расстройств мочеиспускания, причина которых кроется в нарушении иннервации мочевого пузыря [3].

В последние годы всё больше урологов уделяют особое внимание комбинированному лечению АПЖ. При этом используют комбинацию — адреноблокаторов с ингибиторами 5- α -редуктазы или антагонистами мускариновых рецепторов. Первый вариант комбинации является оптимальной медикаментозной терапией для пациентов высокого риска прогрессии заболевания: пациентов со среднетяжёлыми и тяжёлыми симптомами АПЖ (IPSS ≥ 12), старше 50 лет, объёмом простаты ≥ 40 см³. Второй вариант комбинированной терапии (α -адреноблокатор + антагонист мускариновых

рецепторов) может быть рекомендован пациентам со средней и тяжёлой симптоматикой при отсутствии эффекта от монотерапии этими препаратами.

На фармацевтическом рынке России доступен комбинированный препарат тамсулозина и солифенацина (α -адреноблокатор + антагонист мускариновых рецепторов) Везомни. Применение комбинированной терапии повышает комплаенс пациентов и, соответственно, общую эффективность лечения, в связи с чем при наличии комбинированных препаратов в большинстве случаев предпочтение отдаётся фиксированным комбинациям в сравнении с терапией монопрепаратами. Поскольку оба лекарственных средства, входящих в комбинацию, в виде монопрепаратов включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), представляется актуальным оценить фармакоэкономическую целесообразность включения в перечень ЖНВЛП комбинированного препарата Везомни.

Исходя из этого целью представленной работы была сравнительная оценка фармакоэкономической эффективности применения комбинированного препарата Везомни по сравнению с комбинацией тамсулозина и солифенацина в виде монопрепаратов у мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Методология

Препарат Везомни показан взрослым пациентам мужского пола, имеющим доброкачественную гиперплазию предстательной железы и симптомы нижних мочевых путей.

В соответствии с требованиями «Методических рекомендаций» [1] и сроком бюджетного планирования временной горизонт проводимого анализа «влияния на бюджет» составил 3 года. По причине высокой распространённости хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы анализ проводили для гипотетической популяции из 1 000 человек.

Согласно клиническим рекомендациям по урологии [4], медикаментозную симптоматическую терапию следует проводить длительно (иногда в течение всей жизни пациента). В связи с этим при расчёте учитывали, что пациенты получают терапию в течение всего горизонта исследования. Режимы применения сравниваемых препаратов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Режимы применения анализируемых препаратов

Препарат	Режим применения
Фиксированная комбинация	Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки (солифенацин 6 мг + тамсулозин 0,4 мг в сутки)
Монопрепараты	Тамсулозин по 0,4 мг в сутки в комбинации с солифенацином по 5 или 10 мг в сутки

В соответствии с требованиями Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 12.06.2017) [12] для препарата тамсулозин использовали медиану стоимости разовой дозы воспроизведённых препаратов (1 таблетка 0,4 мг). Препараты Везомни и Солифенацин не имеют воспроизведённых аналогов. Для солифенацина использовали среднюю стоимость разовой дозы 5 или 10 мг (стоимость разных дозировок солифенацина практически одинаковая и различается на 4 копейки). Это позволяет не учитывать распределение пациентов по дозировкам солифенацина. Цены на монопрепараты солифенацин и тамсулозин взяты из государственного реестра предельных отпускных цен [7]. Для комбинированного препарата Везомни использовали цену, планируемую производителем к регистрации. При расчётах использовали цены с 10 % НДС и 4,4 % торговой надбавкой, определённой в анализе результатов мониторинга ассортимента и цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты за февраль 2018 года [8]. Цены на сравниваемые препараты приведены в табл. 2.

При оценке влияния на бюджет учитывали летальность пациентов (0,3 % в год) и прекращение терапии по причине нежелательных явлений (2,6 % в год), взятые из клинического исследования *Drake M.J., et al.* [10]. Наступление летальных случаев и прекращения терапии прогнозировали с использованием экспоненциальной функции. При анализе «влияния на бюджет» учитывали дисконтирование затрат 5 % в год. Анализ чувствительности проводился для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям входного параметра: цен на препараты сравнения.

При проведении анализа «затраты–эффективность» учитывали, что сравниваемые режимы терапии — комбинированный препарат Везомни и комбинация монопрепаратов обладают одинаковой эффективностью. В связи с этим в представленном исследовании проводили частный случай анализа «затраты–эффективность» (CEA — *Cost-Effectiveness Analysis*), применяемый при равной эффективности сравниваемых технологий — анализ минимизации затрат (CMA —

Cost-Minimisation Analysis). В этом случае определяют 2 показателя: показатель минимизации затрат (CMR — *Cost-Minimisation Ratio*) и показатель упущенных возможностей (Q), рассчитываемые по формулам:

$$CMR = DC1 - DC2,$$

$$Q = |CMR| / DC1 * 100 \%,$$

где:

DC1 — прямые медицинские затраты на менее затратную медицинскую технологию (в данном случае Везомни);

DC2 — прямые медицинские затраты более затратную медицинскую технологию (в данном случае комбинация монопрепаратов);

CMR — показатель минимизации затрат;

Q — показатель упущенных возможностей.

CMR показывает на сколько исследуемая медицинская технология дешевле или дороже медицинской технологии сравнения. Q позволяет определить, какой дополнительный объём терапии можно обеспечить за счёт сэкономленных средств при использовании менее затратной технологии. Горизонт исследования для анализа минимизации затрат был определён в 1 год.

Результаты

Согласно инструкции медицинского применения лекарственного препарата [2] препарат Везомни показан для применения у пациентов в возрасте старше 18 лет для лечения симптомов наполнения (ирритативных симптомов) от умеренных до сильно выраженных (ургентные позывы к мочеиспусканию, учащённое мочеиспускание) и симптомов опорожнения (обструктивных симптомов), связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы у мужчин. Ниже в табл. 3 приведены результаты анализа «влияния на бюджет» по годам и суммарные затраты за 3 года для популяции из 1 000 пациентов. Как было отмечено выше, учитывали только лекарственные затраты на

Таблица 2

Стоимость анализируемых препаратов

Препарат	Дозировка	Стоимость упаковки без НДС, руб.	Стоимость разовой дозы (1 таблетки) без НДС, руб.	Стоимость разовой дозы (1 таблетки) с НДС 10 % и средней оптовой торговой надбавкой 4,4 %, руб.
Тамсулозин	0,4 мг	—	15,61*	17,92
Солифенацин	5 мг №30	970,88	32,33**	37,13
	10 мг №30	968,8		
Везомни (тамсулозин + солифенацин)	0,4 мг + 6 мг	1140	38,00	43,64

Примечания: * — среднее значение для 2 дозировок; ** — медиана по воспроизведённым лекарственным средствам

Таблица 3

Прямые лекарственные затраты на терапию симптомов нижних мочевых путей у 1 000 пациентов целевой группы по годам

Период	Затраты на лечение с применением препарата Везомни, млн руб.	Затраты на лечение при использовании комбинации монопрепаратов, млн руб.
Год 1	15,33	19,33
Год 2	14,17	17,88
Год 3	13,11	16,54
Суммарно за 3 года	42,61	53,75

анализируемые препараты, коэффициент дисконтирования составил 5 %. При проведении анализа затрат учитывали режимы терапии и стоимость анализируемых препаратов, указанные в разделе Методика проведения фармакоэкономического исследования.

Как видно из представленных данных, затраты на применение Везомни ниже затрат на применение комбинации монопрепаратов, что снижает нагрузку на бюджет программы государственных гарантий.

Ниже, в табл. 4 указана разница затрат и процент изменения нагрузки на бюджет при применении комбинированного препарата Везомни вместо комбинации монопрепаратов тамсулозина и солифенацина. Значения рассчитывали путём вычитания из затрат на терапию Везомни объёма затрат на терапию комбинацией монопрепаратов тамсулозина и солифенацина. Отрицательное значение свидетельствует о снижении нагрузки на бюджет.

Таблица 4

Разница затрат на терапию симптомов нижних мочевых путей у 1 000 пациентов целевой группы по годам

Период	Разница затрат, млн руб.	Процент изменения нагрузки на бюджет, %
Год 1	–4,01	–20,72
Год 2	–3,71	–20,72
Год 3	–3,43	–20,72
Суммарно за 3 года	–11,14	–20,72

Согласно результатам расчётов применение препарата Везомни вместо комбинации монопрепаратов позволит снизить нагрузку на бюджет программы государственных гарантий за 3 года на 11,14 млн руб., или на 20,72 %.

В представленном исследовании анализ чувствительности проводился для проверки устойчивости полученных результатов к изменениям входных параметров — цен на анализируемые препараты (табл. 5).

Анализ чувствительности показал, что полученный результат является устойчивым к колебаниям цен на сравниваемые препараты в диапазоне от –20 % до +20 %, что говорит о надёжности полученных данных.

Таблица 5

Анализ чувствительности полученных результатов. Процент изменения нагрузки на бюджет при изменении цен на сравниваемые препараты

Изменение цены на Везомни	Изменение цены на монопрепараты тамсулозина и солифенацина		
	–20 %	0 %	+20 %
+20 %	+18,92 %	–4,87 %	–20,72 %
+0 %	–0,90 %	–20,72 %	–33,94 %
–20 %	–20,72 %	–36,58 %	–47,15 %

Анализ «затраты–эффективность» проводили как описано в разделе «методика фармакоэкономического исследования». Затраты рассчитывали для периода 12 мес. Оценку минимизации затрат проводили из расчёта на 1 пациента. Результаты расчётов приведены в табл. 6.

Таблица 6

Минимизация затрат при использовании Везомни вместо комбинации монопрепаратов тамсулозина и солифенацина

Препарат	Затраты на 6 мес. терапии, руб.	CMR, руб.	Q
Везомни	15 885	–4152,17	26,14 %
Монопрепараты тамсулозина и солифенацина	20 037		

Согласно полученным результатам при применении фиксированной комбинации Везомни за 1 год потребуется на 4 152,17 руб. меньше затрат, чем на применение комбинации монопрепаратов. При этом сэкономленных средств будет достаточно для обеспечения терапией дополнительно 26,14 % пациентов. Другими словами, при объёме затрат, необходимом для обеспечения терапией 1 000 человек с использованием комбинации монопрепаратов, с помощью комбинированного лекарственного средства Везомни можно будет обеспечить лечением 1 261 человека.

Обсуждение

Хронический простатит выявляют у 8–35 % мужчин, при этом в 85 % случаев он сочетается с доброкачественной гиперплазией предстательной железы [3]. На 2017 г. в России насчитывалось 68,1 млн мужчин, приняв за частоту хронического простатита средний показатель указанного разброса, можно ожидать, что хронический простатит будет присутствовать почти у 14,6 млн человек, а аденома простаты соответственно у 12,4 млн человек. Таким образом, социально-экономический эффект от этого заболевания может иметь значительные масштабы.

Согласно клиническим рекомендациям по урологии [4], медикаментозную симптоматическую терапию следует проводить длительно (иногда в течение всей жизни пациента). Пациентам с симптомами ДГПЖ при отсутствии задержки мочеиспускания лекарственную терапию следует начинать с α -адреноблокаторов [5, 6]. Из этой группы лекарственных средств препараты на основе тамсулозина обладают более высоким профилем безопасности и отличаются удобством приёма (не требуют подбора дозы, принимаются 1 раз в сутки). Другой класс препаратов, применяемых при ДГПЖ — антагонисты мускариновых рецепторов, традиционно применяемые для лечения расстройств мочеиспускания, причина которых кроется в нарушении иннервации мочевого пузыря.

В последние годы всё больше урологов уделяют особое внимание комбинированному лечению ДГПЖ. С этой целью используют комбинации α -адреноблокатора и ингибитора 5- α -редуктазы. Их назначают пациентам с умеренными и тяжёлыми симптомами, увеличенным объёмом предстательной железы ($> 40 \text{ см}^3$) и сниженным значением $Q_{\max}$ (высоким риском прогрессии заболевания). При этом длительность терапии должна быть не менее 12 мес.

Другой вариант медикаментозного лечения симптомов нижних мочевых путей является комбинированное назначение α -адреноблокаторов и средств с антимускариновой активностью. Первый класс препаратов эффективно устраняет симптомы инфравезикулярной обструкции, в то время как второй способен значительно снизить выраженность накопительных расстройств. Такое лечение может быть рекомендовано пациентам со средней и тяжёлой симптоматикой при отсутствии эффекта от монотерапии этими препаратами [4].

В 2015 г. в России был зарегистрирован препарат, представляющий собой фиксированную комбинацию тамсулозина и солифенацина. В качестве монопрепаратов оба этих лекарственных средства включены в перечень ЖНВЛП. Поскольку использование фиксированных комбинаций является клинически обоснованным (более простое дозирование препаратов, лучшая приверженность к лечению и др.), актуальным представляется включение комбинированного препарата тамсулозина и солифенацина в перечень ЖНВЛП для обеспечения пациентов терапией за счёт государственных программ лекарственного возмещения. Одним из требований для включения в такие программы является большая

фармакоэкономическая эффективность включаемого препарата в сравнении с уже используемыми режимами терапии, выражающаяся в снижении нагрузки на бюджет, меньшей курсовой стоимости и/или лучшем соотношении затрат на лечение к его эффективности. В связи с этим была проведена сравнительная оценка фармакоэкономической эффективности применения комбинированного препарата Везомни (тамсулозин + солифенацин) в сравнении с комбинацией монопрепаратов тамсулозина и солифенацина при лечении симптомов нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Проведённый анализ показал, что применение препарата Везомни вместо комбинации монопрепаратов тамсулозин + солифенацин позволит снизить нагрузку на бюджет программы государственных гарантий за 3 года на 11,68 %. При размере целевой популяции 1 000 человек экономия составит 6,28 млн руб. Согласно анализу минимизации затрат, применение комбинированного препарата Везомни позволит снизить затраты на лечение симптомов нижних мочевых путей за 1 год на 2 340,76 руб. на 1 человека. При одних и тех же затратах применение фиксированной комбинации позволит обеспечить терапией на 13,23 % пациентов больше, чем при лечении монопрепаратами. Другими словами, при объёме затрат, необходимом для обеспечения терапией 1 000 человек с использованием комбинации монопрепаратов, применение Везомни позволит обеспечить лечением 1 132 человека.

Таким образом, применение комбинированного препарата Везомни фармакоэкономически обосновано и позволяет снизить затраты на терапию симптомов нижних мочевых путей, возникающих на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы в сравнении с применением комбинации монопрепаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Данное фармакоэкономическое исследование было осуществлено при поддержке фармацевтической компании Астеллас.

Участие авторов. Дьяков И.Н. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Зырянов С.К. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зырянов Сергей Кенсаринович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Zyryanov Sergey

Corresponding author

e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Дьяков Илья Николаевич

SPIN-код: 1854-0958

АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва

генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»

Dyakov Ilya

SPIN code: 1854-0958

ANO "Scientific and Practical Center for Research on the Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics", Russia, Moscow

General Director at ANO "Scientific and Practical Center for Research on the Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics", Russia, Moscow

Литература

1. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. М., ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи». 2016. – С. 27.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Везомни. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b2542744-68df-42c7-b602-c3c81a3fd5d2&t=f073f800-af7a-4958-827c-2341a06e9aa5.
3. Максимов В.А. Оптимизация ранней диагностики заболеваний предстательной железы. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – М.: 2009.
4. Российские клинические рекомендации по урологии / под ред. Аляева Ю.Г., Глыбочко П.В. и Пушкаря Д.Ю. М.: 2013.
5. Lapor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N. Eng. J. Med. 1996; 335: 533–539.
6. Lapor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The impact of medical therapy on bother due to symptoms, quality of life and global outcome, and factors predicting response. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. J. Urol. 1998;160:1358–1367.

References

1. Metodicheskie rekomendacii po ocenke vliyaniya na byudzhets v ramkah realizacii programmy gosudarstvennykh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi. M., FGBU "Centr ehkspertizy i kontrolya kachestva medicinskoj pomoshchi". 2016; 27. [Methodical recommendations for assessing the budget impact analysis on the framework of implementation of the program of state guarantees for free provision of medical care to citizens. M., FGBU "Center for Expertise and quality control of medical care". 2016. – P. 27] (In Russ)
2. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Vezomni. [Instructions for the medical use of the drug Vezoni]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b2542744-68df-42c7-b602-c3c81a3fd5d2&t=f073f800-af7a-4958-827c-2341a06e9aa5. (In Russ)
3. Maksimov VA. Optimizaciya rannej diagnostiki zabolevanij predstatel'noj zhelezy. Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk. M.: 2009. [Maksimov VA. Optimization of early diagnosis of diseases of the prostate. The dissertation author's abstract on the scientific competition Degree of Doctor of Medical Sciences. – M.: 2009] (In Russ)
4. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po urologii /pod red. Alyaeva Yu.G., Glybochko PV i Pushkaryu DYU. M.: 2013. [Russian clinical guidelines for urology / ed. Alyaeva YuG, Glybochko PV and Pushkaryu DYU. – M.: 2013] (In Russ)
5. Lapor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N. Eng. J. Med. 1996; 335: 533–539.
6. Lapor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The impact of medical therapy on bother due to symptoms, quality of life and global outcome, and factors predicting response. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. J. Urol. 1998;160:1358–1367.
7. State Drugs Register. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>

7. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>
8. Анализ результатов мониторинга ассортимента и цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты за февраль 2018 года. Росздравнадзор. Москва, 2018. Режим доступа: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitoringzhnvp/documents/50671>.
9. Drake MJ, Chapple C, Sokol R, et al. NEPTUNE Study Group. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. Eur Urol. 2015 Feb;67(2):262–70. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.013. Epub 2014 Jul 25.
10. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинико-экономической эффективности и безопасности лекарственного средства. М., ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи». 2016. – С. 27.
11. Guess HA. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol. Clin. North. Am. 1995, 22: 247–261.
12. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 12.06.2017) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

8. Analiz rezul'tatov monitoringa assortimenta i cen na zhiznenno neobhodimye i vazhneshie lekarstvennye preparaty za fevral' 2018 goda. Roszdravnadzor. Moskva, 2018. [Analysis of the results of monitoring the range and prices for vital and essential medicines for February 2018. Roszdravnadzor. Moscow, 2018. Available at: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitoringzhnvp/documents/50671>. (In Russ)
9. Drake MJ, Chapple C, Sokol R, et al. NEPTUNE Study Group. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. Eur Urol. 2015 Feb; 67(2):262–70. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.07.013. Epub 2014 Jul 25.
10. Metodicheskie rekomendacii po ocenke sravnitel'noj kliniko-ehkonomicheskoy ehffektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo sredstva. M., FGBU "Centr ehkspertizy i kongtrolya kachestva medicinskoj pomoshchi". 2016; 27S. [Methodical recommendations on the evaluation of the comparative clinical and economic effectiveness and safety of the medicinal product. M., FGBU "Center for Expertise and Control of Quality of Medical Care". 2016. – P. 27] (In Russ)
11. Guess HA. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol. Clin. North. Am. 1995;22:247–261.
12. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 N 871 (red. ot 12.06.2017) "Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechnej lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobhodimyy dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi". [Decree of the Government of the Russian Federation of 28.08.2014 N 871 (Edited on 12.06.2017). "On approval of the Rules for the formation of lists of medicinal products for medical use and the minimum range of medicines required for the provision of medical care"] (In Russ)

Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дексаметазон в виде имплантата для интравитреального введения при лечении диабетического макулярного отёка в России

Колбин А.С.^{1,2}, Галанкин Т.Л.¹, Калеев А.И.³

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

² – ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

³ – ООО «Аллерган СНГ САРЛ», Москва

Резюме. В российских экономических условиях была проведена клинико-экономическая оценка целесообразности применения дексаметазона 0,7 мг в виде имплантата с длительным высвобождением для интравитреального введения (далее ДЕКС имплантат) при лечении диабетического макулярного отёка. *Методология.* С помощью модели «дерева принятия решений» выполнены анализы эффективности затрат с расчётом коэффициентов эффективности затрат (CER), а также инкрементальных коэффициентов эффективности и полезности затрат (ICER и ICUR). В качестве препаратов сравнения выступали ранибизумаб 10 мг/мл в виде раствора для внутриглазного введения (далее ранибизумаб) и афлиберцепт 40 мг/мл, раствор для внутриглазного введения (далее афлиберцепт); горизонт моделирования составил 3 года. Для оценки уровня неопределённости полученных результатов проведён вероятностный анализ чувствительности. Дополнительно выполнен анализ «влияния на бюджет». Для каждого анализа рассмотрено три сценария: основной сценарий для факичных и псевдофакичных глаз со средневзвешенными эффектами исследуемых лекарственных средств; альтернативный сценарий № 1 для псевдофакичных глаз со средневзвешенными эффектами; альтернативный сценарий №2 для псевдофакичных глаз с максимально возможными эффектами исследуемых лекарственных средств. Для оценки средневзвешенного эффекта выполнен сетевой мета-анализ 10 рандомизированных контролируемых испытаний. Максимально возможные эффекты определены по отдельно взятым исследованиям, в том числе наблюдательным. *Результаты* основного сценария и альтернативного сценария № 1 показали, что препараты сравнения проигрывали ДЕКС имплантату в экономической целесообразности, т. к. имели более высокие коэффициенты CER; коэффициенты ICER и ICUR для препаратов сравнения превышали порог готовности платить. Результаты альтернативного сценария № 2 показали, что ДЕКС имплантат доминировал ранибизумаб, а в отношении афлиберцепта сохранял выигрышную позицию по коэффициентам CER, ICER и ICUR. Анализ «влияния на бюджет» показал, что использование ДЕКС имплантата в течение трёх лет позволит высвободить средства, эквивалентные дополнительному лечению 102–189 пациентов при замене ранибизумаба (зависит от сценария) или 72–286 пациентов при замене афлиберцепта (зависит от сценария). Анализ чувствительности продемонстрировал низкий уровень неопределённости для всех оценок

Ключевые слова: фармакоэкономика, математическое моделирование, диабетический макулярный отёк, дексаметазон, имплантат, Озурдекс

Pharmacoeconomic analysis of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of diabetic macular edema in Russia

Kolbin A.S.^{1,2}, Galankin T.L.¹, Kaleev A.I.³

¹ – First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia

² – Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³ – Allergan CIS SARL, Moscow, Russia

Abstract. A health economic study was conducted under the Russian economic conditions to evaluate the feasibility of the use of dexamethasone 0.7 mg as a sustained release intravitreal implant (hereinafter, DEX implant) in the treatment of diabetic macular edema. Cost-effectiveness analyses (CEA) were performed using a decision tree model with calculation of cost effectiveness ratios (CER), as well as incremental cost-effectiveness and cost-utility ratios (ICER and ICUR). Ranibizumab 10 mg/ml, solution for intravitreal administration (hereinafter, ranibizumab), and aflibercept 40 mg/ml, solution for intravitreal administration (hereinafter, aflibercept), were used as the comparator drugs; the modeling study covered a three-year period. A probabilistic sensitivity analysis (PSA) was carried out to evaluate the level of uncertainty of the obtained results. A budget impact analysis was also performed. Three scenarios were reviewed for each analysis: the main scenario for phakic and pseudophakic eyes with the weighted average effects of the study drugs; alternative scenario 1 for pseudophakic eyes with the weighted average effects; alternative scenario 2 for pseudophakic eyes with the maximum possible effects of the study drugs. A network meta-analysis of 10 randomized controlled studies (RCT) was performed to evaluate the weighted average effect. The maximum possible effects were determined based on specific studies, including observational studies. *The results* of the main scenario and alternative scenario 1 demonstrated that the comparator drugs were inferior to the DEX implant with regard to the economic feasibility, since they had higher CER; the ICER and ICUR for the comparator drugs exceeded the social willingness to pay threshold. The results of alternative scenario 2 demonstrated that the DEX implant was dominant with regard to ranibizumab, and it was superior to aflibercept with regard to the CER, ICER, and ICUR. The budget impact analysis demonstrated that a 3-year use of the DEX implant will allow to save the funds equivalent to an additional treatment of 102–189 patients if it replaces ranibizumab (depending on the scenario) or 72–286 patients if it replaces aflibercept (depending on the scenario). The sensitivity analysis demonstrated low level of uncertainty of study conclusions.

Keywords: pharmacoeconomics, mathematical modeling, diabetic macular edema, dexamethasone, implant, Ozurdex

Для цитирования:

Колбин А.С., Галанкин Т.Л., Калеев А.И. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дексаметазон в виде имплантата для интравитреального введения при лечении диабетического макулярного отека в России // *Качественная клиническая практика*. 2018;1: 41–52. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10037.

For citations:

Kolbin AS, Galankin TL, Kaleev AI. Farmakoehkonomicheskij analiz primeneniya lekarstvennogo preparata deksametazon v vide implantata dlya intravitrealnogo vvedeniya pri lechenii diabeticheskogo makulyarnogo otyoka v Rossii. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Pharmacoeconomic analysis of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of diabetic macular edema in Russia. *Good Clinical Practice*] 2018;1: 41–52. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10037.

Актуальность

Диабетическая ретинопатия (ДР) является ведущей причиной снижения зрения и наступления слепоты среди лиц старше 40 лет [1]. Снижение зрения, ассоциированное с ДР, как правило, обусловлено диабетическим макулярным отеком (ДМО), который выявляется у 20 % пациентов с ДР [2–6]. На протяжении более 25 лет стандарты лечения ДМО включали медикаментозный контроль сахарного диабета (контроль уровня глюкозы и артериального давления, борьба с повышенным уровнем холестерина) и фокальную/решётчатую лазеркоагуляцию микроаневризм и зон диффузного пропотевания из капиллярного русла [7]. Лазеркоагуляция сетчатки может уменьшать риск значительного снижения остроты зрения, однако у большинства пациентов не происходит восстановление утраченных зрительных функций [8–10]. Первым разрешённым в 2012 г. лекарственным средством (ЛС) для лечения ДМО стал ранибизумаб в виде раствора для внутриглазного введения 0,5 мг (клинические исследования III фазы RISE и RIDE) [11, 12]. Однако необходимость проведения ежемесячных инъекций ложится существенным бременем на пациентов. Более того, часть пациентов частично или полностью не отвечают на анти-VEGF терапию [11–13]. В исследованиях RISE и RIDE после 2 лет ежемесячных инъекций ранибизумаба выраженный макулярный отёк сохранялся в среднем у 23 % пациентов, у 40 % пациентов максимальная скорректированная острота зрения не достигла 20/40 по таблице Снеллена [11, 12]. Интравитреальное введение кортикостероидов может быть эффективным при ДМО, поскольку они блокируют продукцию провоспалительных медиаторов, включая VEGF [14], ингибируют лейкостаз [15] и усиливают барьерную функцию плотных межклеточных контактов эндотелия сосудов [16]. Дексаметазон 0,7 мг в виде биодеградируемого имплантата с длительным высвобождением для интравитреального введения (далее ДЕКС имплантат) разрешён к применению в РФ для лечения макулярного отека, вызванного окклюзией вен сетчатки, диабетического макулярного отека, а также заднего увеита неинфекционной этиологии [17]. Предыдущие исследования продемонстрировали эффективность ДЕКС имплантата в лечении персистирующего ДМО [18, 19], ДМО, резистентного к анти-VEGF терапии [20] и ДМО

в сложных для лечения авитричных глазах [21, 22]. Целью настоящего исследования была оценка целесообразности применения ДЕКС имплантата 0,7 мг (Озурдекс, Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд, Ирландия), в лечении диабетического макулярного отека в сравнении с ранибизумабом 0,5 мг (Луцентис®, Новартис Фарма АГ, Швейцария) и афлиберцептом 2 мг (Эйлеа®, Байер Фарма АГ, Германия) при помощи фармакоэкономической оценки с позиции государственной системы здравоохранения Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы

Была проведена клинико-экономическая оценка на основе моделирования в соответствии с отраслевыми стандартами «Клинико-экономического исследования», применяемыми в РФ [23, 24]. Основные этапы: поиск литературы по современным методам лечения диабетического макулярного отека, в том числе данных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) (оценка действенности) и обсервационных исследований (оценка эффективности); сетевой мета-анализ действенности на основе РКИ; определение затрат; построение «дерева принятия решений» на основе выбранных критериев действенности/эффективности и исходов; была также рассмотрена возможность/целесообразность использования Марковского моделирования; анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis, CEA) и анализ полезности затрат (cost-utility analysis, CUA) с расчётом соответствующих коэффициентов (cost-effectiveness ratio, CER, incremental cost-effectiveness ratio, ICER и incremental cost-utility ratio, ICUR); анализ «влияния на бюджет»; анализ чувствительности.

Характеристика затрат и показателей эффективности. Перечень затрат был составлен на основании данных генерального тарифного соглашения (ГТС) ОМС по г. Санкт-Петербург (http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338) и государственных закупок (<http://www.zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>): стоимость курса терапии исследуемыми ЛС; затраты на обследование перед проведением лечения; стоимость сопутствующей медикаментозной терапии; стоимость терапии нежелательных явлений. В качестве критерия эффективности использовали: действенность (efficacy),

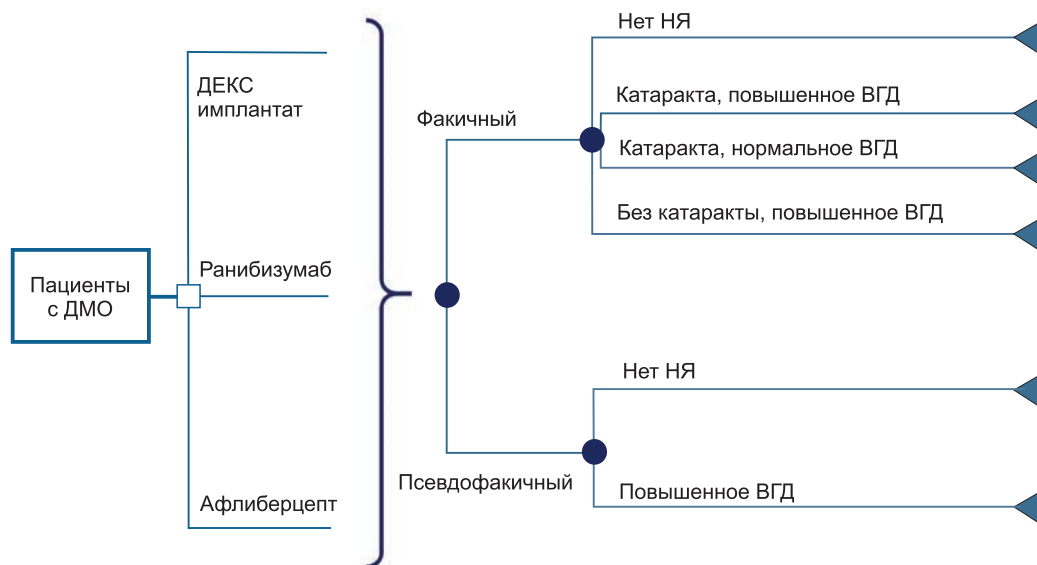


Рис. 1. Модель «дерева принятия решений» для лечения макулярного отёка сетчатки.
Примечания: НЯ — нежелательные явления; ДМО — диабетический макулярный отёк;
ВГД — внутриглазное давление; ДЕКС — дексаметазон

оцениваемая по результатам РКИ и мета-анализов; эффективность (effectiveness), оцениваемая по результатам обсервационных исследований. Клиническая оценка была проведена по параметру улучшения максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) на 15 букв по шкале ETDRS (3 строки).

Структура модели. Схематическое представление модели «дерева принятия решений» для лечения макулярного отёка сетчатки представлено на рис. 1.

Всего выполнено 3 сценария моделирования:

- *Основной сценарий* с оценкой эффективности по результатам сетевого мета-анализа РКИ с включением в модель факичных и псевдофакичных глаз.
- *Альтернативный сценарий № 1* с оценкой эффективности, по результатам сетевого мета-анализа РКИ с включением в модель только псевдофакичных глаз.
- *Альтернативный сценарий № 2* с оценкой «максимальной эффективности», по результатам отдельных

исследований, продемонстрировавших максимальный эффект для каждого из сравниваемых ЛС (РКИ или обсервационные исследования). В этом сценарии моделировали только псевдофакичные глаза.

Горизонт моделирования в каждом сценарии составлял 3 года. При этом сравнивались 3 стратегии лечения: Озурдекс, Луцентис® и Эйлеа®.

Моделируемая популяция: пациенты с ДМО; средний возраст 62 года; доля факичных глаз до начала лечения 74 %; зрение до начала лечения — 55 букв по шкале ETDRS.

Источники данных для математического моделирования. Затраты на лечение представлены ниже (табл. 1). Они представляют собой сумму затрат на приобретение ЛС, посещения специалиста и процедуру введения. Для расчёта стоимости одной упаковки ЛС Озурдекс, Луцентис® и Эйлеа® были использованы средневзвешенные контрактные цены на основании

Таблица 1

Затраты на однократное введение Озурдекса, Луцентиса, Эйлеа® и сопутствующие медицинские услуги

Услуга	Стоимость, руб.	Источник
Озурдекс 0,7 мг, упаковка	61 430,07	http://zakupki.gov.ru
Луцентис® 0,23 мг, упаковка	39 719,15	http://zakupki.gov.ru
Эйлеа® 4 мг, упаковка	51 670,43	http://zakupki.gov.ru
Интравитреальная инъекция	2 696,30	ГТС, «суррогатная» оценка
ОКТ	841,60	ГТС
Тонометрия	91,70	ГТС
Консультация окулиста	364,00	ГТС
Примечания: ОКТ — оптическая когерентная томография; ГТС — генеральное тарифное соглашение		

проведённых закупок для государственных нужд (<http://zakupki.gov.ru/>). Средневзвешенная стоимость препаратов Озурдекс, Луцентис® и Эйлеа® за отчётный период составила, соответственно, 61 430,07 руб., 39 719,15 руб. и 51 670,43 руб.

Стоимость интравитреальной инъекции не определена тарифами ГТС, поэтому сделано допущение, что стоимость интравитреальной инъекции не может превышать стоимость передней витрэктомии (верхняя «суррогатная» граница), определяемой в 2 696,30 руб.

Оценка количества интравитреальных инъекций ЛС за 3 года зависела от метода оценки эффекта. В основном сценарии и альтернативном сценарии № 1 количество интравитреальных инъекций оценивалось по РКИ, включённым в сетевой мета-анализ и длившимся не менее трёх лет. Так, количество инъекций ДЕКС имплантата взято из РКИ MEAD (единственное исследование III фазы при ДМО по препарату) [22]; количество инъекций ранибизумаба определено как средневзвешенное число по результатам РКИ RISE [11, 12], RIDE [11, 12], RESTORE extension [25, 26] и Protocol I [27, 28]; количество инъекций афлиберцепта рассчитано по схеме 2q8 (предварительные пять инъекций 2,0 мг каждые 4 нед и далее 2,0 мг каждые 8 нед), так как в РКИ VISTA и VIVID [29, 30] схема введения афлиберцепта строго соблюдалась. РКИ DRCR Protocol T, RESOLVE, DA VINCI [31–33] не использованы для оценки количества инъекций за 3 года, так как их длительность не превышала двух лет.

В альтернативном сценарии № 2 количество интравитреальных инъекций оценивалось по исследованию Escobar-Barranco J.J. и соавт., 2015 г. [21, 34–36] для дексаметазона, DRCR Protocol T для ранибизумаба и по схеме 2q8 для афлиберцепта. Результаты оценки количества интравитреальных инъекций приведены в табл. 2.

Частота НЯ. Учитывали НЯ с частотой 5 % и более. Частота НЯ для всех исследуемых ЛС взята из РКИ MEAD [22]: это единственное исследование, в котором указывали не только частоту НЯ, но и частоту терапевтических вмешательств по поводу НЯ. В модель была включена именно частота терапевтических вмешательств, т. к. далеко не все НЯ требовали дополнительного лечения. Частота терапевтических вмешательств в случае НЯ для Луцентиса и Эйлеа были взяты на уровне контрольной группы в РКИ MEAD [22], так как для Луцентиса и Эйлеа в их собственных РКИ частоты НЯ не отличались от частоты НЯ в контрольных группах (табл. 3). Средняя стоимость ЛС для снижения ВГД рассчитана на основе среднекурсовых цен препаратов тимолол, латанопрол, бринзоламид и фиксированной комбинации дорзоламид плюс тимолол. Стоимость экстракции хрусталика с имплантацией интраокулярной линзы согласно ГТС составляет 16 647 руб.

Полезность (utility). В научной литературе отсутствует публикация алгоритма для оценки полезности на основании РКИ MEAD. Поэтому для расчёта ко-

Таблица 2

Количество интравитреальных инъекций за 3 года

Исследуемое лекарственное средство	Основной сценарий, альтернативный сценарий №1	Альтернативный сценарий № 2
ДЕКС имплантат	4,1 [22]	9,6***
Ранибизумаб	19,3*	30,4 [31]
Афлиберцепт	20,0**	20,0**

Примечания: * — средневзвешенное число по результатам РКИ RISE [11, 12], RIDE [11, 12], RESTORE extension [25, 26] и Protocol I [27, 28]; ** — расчёт по схеме 2q8 (согласно РКИ VISTA и VIVID [29, 30]); *** — экстраполяция количества инъекций за 6 мес лечения в исследовании Escobar-Barranco JJ, et al., 2015 г. [34].

Таблица 3

Терапевтические вмешательства за 3 года

Исследуемое лекарственное средство	Основной сценарий, альтернативный сценарий №1	Альтернативный сценарий № 2
Доля пациентов, которым выполнена экстракция катаракты с имплантацией линзы*		
ДЕКС имплантат	59,2 % [22]	Не применимо
Ранибизумаб	7,2 % **	Не применимо
Афлиберцепт	7,2 %**	Не применимо
Доля пациентов, которым потребовалась фармакологическая коррекция повышенного внутриглазного давления (1 курс в полгода)		
ДЕКС имплантат	41,5 % [22]	83,0 %***
Ранибизумаб	9,1 %**	9,1 %**
Афлиберцепт	9,1 %**	9,1 %**

Примечания: * — доля псевдофакических глаз до начала лечения — 26,0 % [22]; ** — соответствует группе плацебо в РКИ MEAD [22]; *** — увеличено вдвое

эффициента полезности (*utility*) было использовано регрессионное уравнение, связывающее остроту зрения и *utility*, рассчитанное на основе данных GENEVA [35]:

- для глаза с худшей ОЗ:

Полезность = $0,845461 + 0,00112 \cdot (\text{средняя скорректированная ОЗ-60})$;

- для глаза с лучшей ОЗ:

Полезность = $0,708035 + 0,004036 \cdot (\text{средняя скорректированная ОЗ-60})$.

В РКИ GENEVA исследовался эффект применения ДЕКС имплантата при макулярном отеке, развившемся вследствие окклюзии вен сетчатки. Кумулятивная полезность, рассчитанная для макулярного отека вследствие окклюзии вен сетчатки может не соответствовать кумулятивной полезности для пациентов с ДМО. Но изменение кумулятивной полезности (дельта) вследствие изменения остроты зрения под действием исследуемых ЛС не будет зависеть от общего состояния больных и основного диагноза. Дельта кумулятивной полезности будет зависеть только от изменения остроты зрения. Несмотря на различия в нозологиях, данный подход следует признать валидным для расчёта инкрементального коэффициента «затраты–полезность», зависящего только от изменения остроты зрения, и не зависящего от общего состояния больного. На основании клинических данных можно допустить, что ассоциированные с лечением НЯ оказывают пре-

ходящий и незначительный эффект на полезность, поэтому могут не учитываться в модели.

Порог готовности платить (ПГП) определялся согласно рекомендации ВОЗ как трёхкратный подушевой внутренний валовой продукт и составил 1 341 308 рублей.

Сетевой мета-анализ РКИ. Поиск оригинальных РКИ. Для оценки эффекта (действенности) исследуемых ЛС при лечении ДМО был проведён поиск оригинальных РКИ в поисковых системах: PubMed, Ovid Medline и Cochrane Library.

Было выявлено 12 крупных РКИ (MEAD, RISE, RIDE, VISTA, VIVID, RESTORE, RESTORE extension, DRCR Protocol I, DRCR Protocol T, RESOLVE, DA VINCI, RETAIN) [11, 12, 22, 25–33, 36] с длительностью 1 год и более, но в анализ вошло 10 РКИ, так как РКИ RETAIN не имело ЛС сравнения (сравнивались различные дозы ранибизумаба), а РКИ RESTORE extension эксплуатировало пациентов из РКИ RESTORE. Все РКИ обладали достаточно сходными дизайнами исследования, критериями включения и невключения, и базовыми характеристиками набранных выборок больных с ДМО. Был выполнен байесовский сетевой мета-анализ (рис. 2).

Анализ чувствительности. Был проведён вероятностный анализ чувствительности с использованием имитационного моделирования Монте-Карло с 1 000

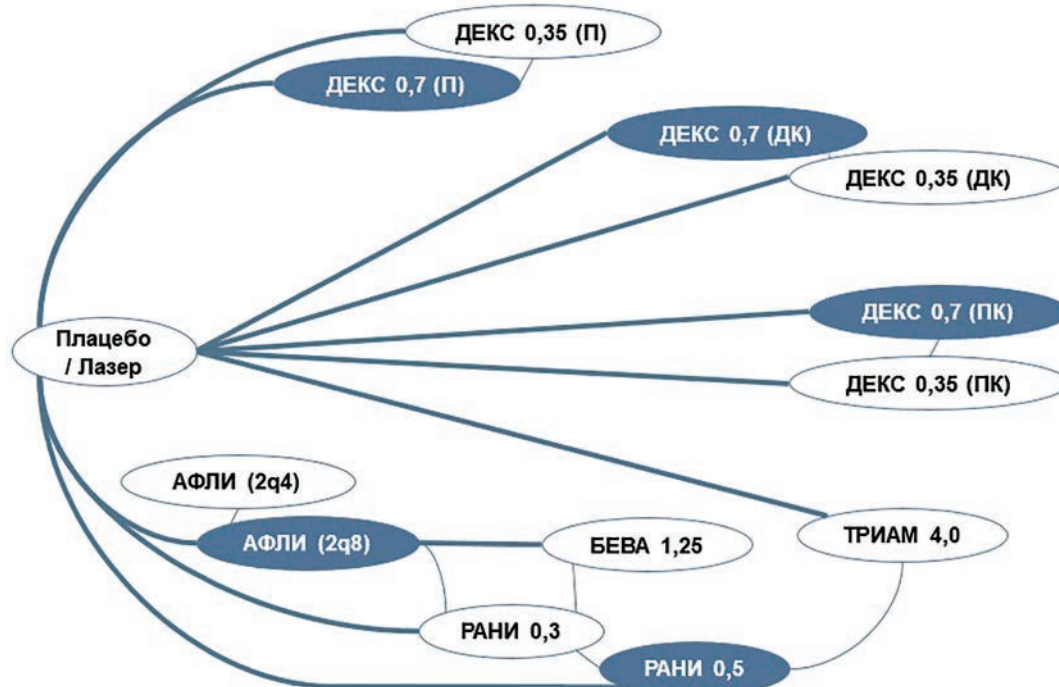


Рис. 2. Структура сетевого мета-анализа

Примечания: ДЕКС 0,7 и ДЕКС 0,35 — ДЕКС имплантат 0,7 мг и 0,35 мг соответственно; РАНИ 0,5 и РАНИ 0,3 — ранибизумаб 0,5 мг и 0,3 мг соответственно; АФЛИ 2q4 и АФЛИ 2q8 — афлиберцепт по схеме 2q4 (2 мг/4 недели) и 2q8 (предварительные пять инъекций 2 мг/4 нед и далее 2 мг/8 нед,) соответственно; БЕВА 1,25 — бевацизумаб 1,25 мг; ТРИАМ 4,0 — триамцинолон 4 мг; П — псевдофакичные глаза до начала лечения; ДК — до катаракты (МКОЗ до развития катаракты на фоне лечения в факичных глазах); ПК — после катаракты (МКОЗ после экстракции хрусталика и имплантации линзы)

итераций для оценки влияния неточности переменных на результаты исследования. В анализе чувствительности случайным образом менялись эффект, частота назначения, доля псевдофакичных глаз в начале лечения, все стоимости, доли пациентов с НЯ, а также коэффициенты регрессии для расчёта полезности. При этом для эффекта использовалось нормальное распределение с соответствующей стандартной ошибкой, для остальных переменных использовалось равномерное распределение с границами $\pm 25\%$ от исходного значения.

Результаты сетевого мета-анализа РКИ и расчёта кумулятивной полезности

Сетевой мета-анализ РКИ показал, что ДЕКС имплантат в дозе 0,7 мг обеспечивал улучшение МКОЗ на 4,8 буквы по сравнению с плацебо/лазеркоагуляцией в изначально псевдофакичных глазах, в факичных глазах улучшение составляло 2,7 буквы до развития катаракты и 2,6 буквы после экстракции хрусталика с имплантацией линзы (табл. 4). Оценка эффекта дексаметазона к концу 3-го года лечения в смешанной популяции (факичные и псевдофакичные глаза) составила 3,5 буквы. Ранибизумаб 0,5 мг обеспечивал улучшение зрения на 7,1 букву, а афлиберцепт 2 мг — на 10,2 буквы. Следует отметить, что эффект ДЕКС имплантата, по данным РКИ, может оказаться заниженным относительно эффектов ранибизумаба и афлиберцепта, так как ДЕКС

имплантат испытывался на пациентах с исходно более высокой корригированной остротой зрения, а для ранибизумаба и афлиберцепта имеются убедительные свидетельства того, что выраженность их эффекта обратно пропорциональна исходной остроте зрения (чем ниже исходная острота зрения, тем лучше эффект от лечения) [25, 39]. Тем не менее, сетевой мета-анализ выполнен без учёта поправки на исходную МКОЗ, так как не существует работ, показавших наличие связи эффекта ДЕКС имплантата и исходной МКОЗ. Таким образом, данное вероятное преимущество ДЕКС имплантата в анализе не использовано.

Результаты фармакоэкономического моделирования

Основной сценарий. Результаты анализа приведены в табл. 5. Назначение ДЕКС имплантата 0,7 мг в течение трёх лет обходилось в 274 729 руб. на пациента, в то время как стоимость ранибизумаба 0,5 мг и афлиберцепта 2 мг составляла 792 662 руб. и 1 060 918 руб. на пациента, соответственно. ДЕКС имплантат обладал наименьшим коэффициентом CER – 78 601 руб. за единицу эффективности (110 980 руб. и 104 360 руб. у ранибизумаба и афлиберцепта, соответственно). То есть стоимость затрат при достижении одинаковой эффективности для ДЕКС имплантата были минимальными. Инкрементальные коэффициенты ICER и ICUR для ранибизумаба и афлиберцепта превосходили ПГП

Таблица 4

Результаты сетевого мета-анализа (улучшение МКОЗ)

Исследуемое лекарственное средство	Основной сценарий	Альтернативный сценарий № 1	Альтернативный сценарий № 2
ДЕКС имплантат (все глаза)	+3,5 буквы	Не применимо	Не применимо
ДЕКС имплантат (П)	+4,8 буквы	+4,8 буквы	+11,5 буквы [34]
ДЕКС имплантат (ДК)	+2,7 буквы	Не применимо	Не применимо
ДЕКС имплантат (ПК)	+2,6 буквы	Не применимо	Не применимо
Ранибизумаб	+7,1 буквы	+7,1 буквы	+11,4 буквы [11, 12]
Афлиберцепт	+10,2 буквы	+10,2 буквы	+13,0 буквы [31]

Примечания: П — псевдофакичные глаза до начала лечения; ДК — до катаракты (МКОЗ до развития катаракты на фоне лечения в факичных глазах); ПК — после катаракты (МКОЗ после экстракции хрусталика и имплантации линзы).

Таблица 5

Результаты фармакоэкономического моделирования, основной сценарий, горизонт — 3 года

Лекарственные средства	Общие затраты, руб.	CER, руб.	ICER, руб.*	ICUR, руб.**	Анализ чувствительности для ICER, % итераций		
					ДЕКС имплантат доминирует	Компаратор доминирует	Компаратор превышает ПГП
ДЕКС имплантат	274 729	78 601	Референтное лекарственное средство				
Ранибизумаб	792 662	110 980	2 130 143	39 258 845	1,1 %	0,2 %	80,8 %
Афлиберцепт	1 060 918	104 360	1 767 862	33 667 235	0,0 %	0,0 %	75,7 %
Примечания: ПГП — порог готовности платить, равный 1 341 308 руб. Все затраты представлены в рублях; * — за дополнительные 15 букв (3 строки); ** — за дополнительный год качественной жизни.							

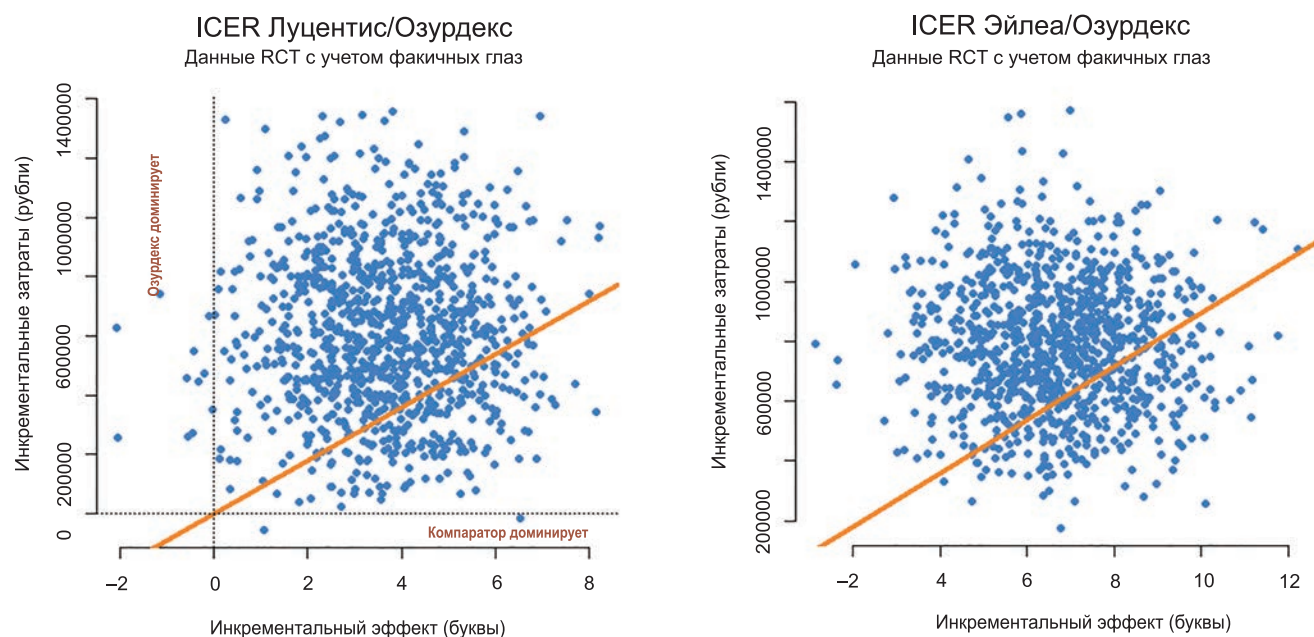


Рис. 3. Анализ чувствительности для коэффициента ICER в основном сценарии.

Примечание: наклонной линией отмечен порог готовности платить

(1 341 308 руб.). Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных оценок (см. табл. 5 и рис. 3).

Дополнительно в рамках основного сценария выполнен анализ «влияния на бюджет» (табл. 6). В ре-

зультате было показано, что при 100 % лечении ДМО 100 пациентов одним из исследуемых ЛС в течение трёх лет использование ДЕКС имплантата вместо ранибизумаба позволило бы сэкономить средства, на которые дополнительно можно пролечить ещё 189 человек. При использовании ДЕКС имплантата вместо афлиберцепта экономятся средства, позволяющие в течение трёх лет дополнительно лечить 286 пациентов к 100 имеющимся.

Альтернативный сценарий № 1. Результаты анализа приведены в табл. 7. Стоимость терапии ДЕКС имплантат в течение трёх лет составила 264 791 руб. на пациента; стоимость компараторов была выше: 791 464 руб. для ранибизумаба и 1 059 719 руб. для афлиберцепта. ДЕКС имплантат, как и в основном сценарии, превосходил технологии сравнения по коэффициентам CER, а инкрементальные коэффициенты ICER и ICUR для ранибизумаба и афлиберцепта превосходили ПГП (1 341 308 руб.). Анализ чувствительности также подтвердил устойчивость полученных оценок (см. табл. 7 и см. рис. 3).

Таблица 6

Результаты анализа «влияния на бюджет», основной сценарий, горизонт — 1 и 3 года

Вре- менной гори- зонт	Стратегия лечения	Экономия, руб.	Дополни- тельно пролеченные пациенты, чел.
1 год	ДЕКС имплантат вместо ранибизумаба	-17 264 454	+63
	ДЕКС имплантат вместо афлиберцепта	-26 206 293	+95
3 года	ДЕКС имплантат вместо ранибизумаба	-51 793 362	+189
	ДЕКС имплантат вместо афлиберцепта	-78 618 879	+286

Таблица 7

Результаты фармакоэкономического моделирования, альтернативный сценарий № 1, горизонт — 3 года

Лекарственные средства	Общие затраты, руб.	CER, руб.	ICER, руб.*	ICUR, руб.**	Анализ чувствительности для ICER (% итераций)		
					ДЕКС имплан- тат доминирует	Компаратор доминирует	Компаратор превышает ПГП
ДЕКС имплантат	264 791	54 920	Референтное лекарственное средство				
Ранибизумаб	791 464	110 812	3 403 748	67 534 686	11,7 %	0,1 %	78,8 %
Афлиберцепт	1 059 719	104 243	2 231 065	44 267 163	0,7 %	0,0 %	86,5 %

Примечания: ЛС — лекарственное средство; ПГП — порог готовности платить, равный 1 341 308 руб. Все затраты представлены в рублях; * — за дополнительные 15 букв (3 строки); ** — за дополнительный год качественной жизни

В рамках альтернативного сценария № 1 также выполнен анализ «влияния на бюджет», показавший сходные результаты с основным сценарием: при 100 % лечении ДМО у 100 пациентов в течение трёх лет с использованием ДЕКС имплантата вместо ранибизумаба можно сэкономить средства эквивалентные лечению дополнительных 188 человек, а при использовании ДЕКС имплантата вместо афлиберцепта высвободятся средства, эквивалентные лечению дополнительных 286 пациентов к 100 имеющимся.

Альтернативный сценарий № 2. В РКИ MEAD ДЕКС имплантат продемонстрировал улучшение остроты зрения в целой популяции всего на 3,5 буквы, при этом среднее число инъекций за 3 года составило 4,1, то есть 0,7 инъекций каждые 6 мес. Максимальное увеличение МКОЗ достигается через 3 мес после инъекции Озурдекса, после чего эффект начинает снижаться, в связи с чем в реальной практике врачи имеют тенденцию вводить ДЕКС имплантат чаще, чем 1 раз в полгода [34–36, 40, 41]. Альтернативный сценарий № 2 был выполнен с целью оценить затраты, наблюдаемые при достижении максимальной эффективности препаратов, связанной с интенсивным инъекционным режимом, для расчёта предельных затрат здравоохранения. В обсервационном исследовании Escobar-Barranco J.J., et al. [34] ДЕКС имплантат продемонстрировал увеличение МКОЗ на 11,5 букв при 1,6 инъекций/6 мес. Максимальный эффект ранибизумаба достигнут в РКИ RIDE — 11,4 буквы при 5,1 инъекциях/6 мес. Максимальный эффект афлиберцепта достигнут в РКИ Protocol T — 13 букв при режиме 2q8 (~3,5 инъекций/6 мес.). Длительность работы Escobar-Barranco J.J., et al [41] составила 6 мес, число инъекций 1,6, что даёт 9,6 инъекций за 3 года. Длительность РКИ RIDE — 36 месяцев, число инъекций 30,4. Длительность РКИ Protocol T — 24 мес, число инъекций 14, что соответствует строгому соблюдению режима 2q8, таким образом, на 36 мес должно быть 20 инъекций. Предполагается, что эффективность с течением времени не меняется.

Фармакоэкономический анализ выполнен только для псевдофакических глаз. Доля пациентов, требующая

коррекции повышенного ВГД при назначении ДЕКС имплантата, была увеличена в 2 раза для компенсации более частого инъекционного режима.

Результаты анализа приведены в табл. 8. Затраты на ДЕКС имплантат значительно выросли и за 3 года составили 617 308 руб. на пациента, однако также выросли и затраты на ранибизумаб до 1 246 311 руб. на пациента, стоимость афлиберцепта по схеме 2q8 практически не изменилась и составила 1 059 719 руб. на пациента. ДЕКС имплантат, как и прежде, превосходил технологии сравнения (ранибизумаб и афлиберцепт) по коэффициенту CER — 53 679 руб., 109 326 руб. и 81 517 руб. соответственно. Более того, ДЕКС имплантат доминировал ранибизумаб как по показателю эффективности, так и по инкрементальному показателю полезности (ДЕКС имплантат имел меньшую стоимость при большей эффективности и большей полезности). Афлиберцепт продолжал превосходить ДЕКС имплантат по эффективности и полезности, но, как и прежде, имел больший показатель CER и демонстрировал высокие инкрементальные коэффициенты ICER и ICUR, которые многократно превосходили ПГП (1 341 308 руб.). Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных оценок, более того, в 50 % итераций ДЕКС имплантат доминировал над ранибизумабом, а в 41 % итераций доминировал над афлиберцептом (табл. 9). В более чем 17 % итераций ДЕКС имплантат проигрывал компараторам в эффективности и полезности, однако инкрементальные коэффициенты ICER и ICUR при этом оказывались выше порога готовности платить, а значит, оставались экономически нецелесообразными по сравнению с ДЕКС имплантатом (табл. 8). Вероятность же доминирования у препаратов сравнения была крайне мала и составила 0,3 % для ранибизумаба и 3,0 % для афлиберцепта (табл. 8).

Анализ «влияния на бюджет» в рамках альтернативного сценария № 2 показал, что при 100 % лечении ДМО 100 пациентов в течение трёх лет одним из исследуемых ЛС использование ДЕКС имплантата вместо ранибизумаба позволило бы сэкономить средства, на которые дополнительно можно пролечить ещё 102 человека. При использовании ДЕКС имплантата

Таблица 8

Результаты фармакоэкономического моделирования, альтернативный сценарий № 2, горизонт — 3 года

Лекарственные средства	Общие затраты, руб.	CER, руб.	ICER, руб.*	ICUR, руб.**	Анализ чувствительности для ICER (% итераций)		
					ДЕКС имплантат доминирует	Компаратор доминирует	Компаратор превышает ПГП
ДЕКС имплантат	617 308	53 679	Референтное лекарственное средство				
Ранибизумаб	1 246 311	109 326	ДЕКС имплантат доминирует	ДЕКС имплантат доминирует	50,2 %	0,3 %	17,2 %
Афлиберцепт	1 059 719	81 517	4 424 113	87 780 016	41,0 %	3,0 %	17,8 %
Примечания: ЛС — лекарственное средство; ПГП — порог готовности платить, равный 1 341 308 руб. Все затраты представлены в рублях; * — за дополнительные 15 букв (3 строки); ** — за дополнительный год качественной жизни							

вместо афлиберцепта экономятся средства, позволяющие в течение трёх лет дополнительно лечить ещё 72 пациента к 100 имеющимся.

Обсуждение полученных данных

Впервые в российских экономических условиях была проведена клинико-экономическая оценка целесообразности применения ДЕКС имплантата в терапии ДМО. Модель представлена в виде «дерева решений» и включает прямые затраты на лечение и коррекцию нежелательных явлений. На основе модели проведены анализ «затраты–эффективность» (эффект — улучшение МКОЗ (максимальная корригированная острота зрения) в буквах), анализ «затраты–полезность», а также анализ «влияния на бюджет». Всего выполнено 3 сценария моделирования: сценарий с оценкой эффективности по результатам сетевого мета-анализа РКИ с включением пациентов как с изначально фактическими, так и с псевдофактическими глазами. Данный сценарий является основным. Альтернативный сценарий № 1 с оценкой эффективности по результатам сетевого мета-анализа РКИ с включением пациентов только с псевдофактическими глазами. Альтернативный сценарий № 2 с оценкой максимальной эффективности по результатам обсервационных исследований и РКИ с включением пациентов только с псевдофактическими глазами. Горизонт моделирования в каждом сценарии составлял 3 года. При этом сравнивались три стратегии лечения: Озурдекс, Луцентис® и Эйлеа®. Во всех сценариях было показано, что использование стратегии лечения ДЕКС имплантатом превосходит стратегии лечения ранибизумабом и афлиберцептом по соотношению цена — эффективность. Результаты анализа «влияния на бюджет» в основном сценарии показали, что использование ДЕКС имплантата позволит в значительной мере сэкономить бюджетные средства в размерах, на которые в течение трёх лет можно дополнительно лечить ещё 189 (при замене ранибизумаба) и 286 (при замене афлиберцепта) пациентов. В альтернативных сценариях использование ДЕКС имплантата приводило к экономии средств, позволяющих в течение трёх лет дополнительно лечить от 102 до 188 пациента при замене ранибизумаба или от 72 до 286 пациента при замене афлиберцепта. Результаты многофакторного анализа чувствительности подтверждают устойчивость результатов, полученные во всех сценариях.

Выводы

1. ДЕКС имплантат 0,7 мг является экономически целесообразной стратегией лечения пациентов с ДМО в России согласно анализам «затраты–эффективность» при сравнении с ранибизумабом 0,5 мг и афлиберцептом 2 мг в основном и первом альтернативном сценариях.
2. Инкрементальные коэффициенты «затраты–эффективность», а также «затраты–полезность» для

ранибизумаба и для афлиберцепта в значительной мере превышают порог готовности платить.

3. Использование ДЕКС имплантата в приведённых исследованиях реальной клинической практики с частотой более 1 инъекции за полгода (кратность инъекций превышает рекомендованную в одобренной инструкции по применению препарата) делает этот препарат ещё более экономически эффективным и позволяет доминировать над ранибизумабом.

4. Анализ чувствительности продемонстрировал низкий уровень неопределённости для вышеуказанных оценок.

Ограничения исследования

Работа имеет ряд ограничений, связанных с допущениями, выполненными до начала математического моделирования. Из-за невозможности определить стоимость процедуры интравитреальной инъекции сделано допущение, что её стоимость не может превышать стоимость передней витрэктомии (верхняя суррогатная граница), определяемой в 2 696,30 руб. При выполнении сетевого метаанализа сделано допущение о незначительном влиянии фотокоагуляции на остроту зрения, а также о незначимости колебаний МКОЗ после 6 мес от начала терапии. Вероятностный анализ чувствительности выполнен с допущением о нормальности распределения факторов в случае, если по ним имелись соответствующие публикационные данные (среднее значение с заданным стандартным отклонением). Если допущение о нормальности распределения фактора было несостоятельным или данные о среднем арифметическом и/или стандартном отклонении отсутствовали, фактор симулировали с помощью равномерного распределения в границах $\pm 25\%$ от его значения, использованного в основном сценарии. При оценке полезности использован алгоритм на основании данных GENEVA [35], так как соответствующий алгоритм, основанный на данных РКИ MEAD, не опубликован. Допускалось, что НЯ оказывают преходящий и незначительный эффект на полезность, поэтому могут не учитываться в модели.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы благодарят ООО «Аллерган СНГ САРЛ» за их финансовую поддержку данного исследования. Колбин А.С. и Галанкин Т.Л. не имеют конфликта интересов, который имел бы непосредственное отношение к содержанию этой статьи. Калеев А.И. — менеджер по ценообразованию и государственным программам здравоохранения ООО «Аллерган СНГ САРЛ».

Участие авторов. Колбин А.С., Галанкин Т.Л. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Колбин А.С., Галанкин Т.Л., Калеев А.И. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург;

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Kolbin Alexey

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova, Russia, St. Petersburg

MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia

Галанкин Тимофей Леонидович

ORCID ID: 0000-0002-8784-856X

SPIN-код: 7808-0586

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

кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией фармакоэпидемиологии и фармакокинетики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова

Galankin Timofey

ORCID ID: 0000-0002-8784-856X

SPIN code: 7808-0586

FGBOU VO First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg;

Candidate of Medical Sciences, Head of the laboratory of pharmacoepidemiology and pharmacokinetics in the First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Калеев Андрей Игоревич

ORCID ID: 0000-0001-5967-936X

Менеджер по ценообразованию и государственным программам здравоохранения, ООО «Аллерган СНГ САРЛ», Москва

Kaleev Andrey

ORCID ID: 0000-0001-5967-936X

LLC "Allergan CIS SARM", Moscow

Pricing manager and the state programs of public health services, LLC "Allergan CIS SARM", Moscow

Литература

1. Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122:552–563.
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35:556–564.
3. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009; 54:1–32.
4. Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009; 116:73–79.
5. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96:10836–10841.
6. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol*. 1999; 14:223–232.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care*. 2009; 32:S13–S61.
8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103:1796–1806.
9. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008; 115:1447–1459.
10. Aiello LP, Edwards AR, Beck RW, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors associated with improvement and worsening of

visual acuity 2 years after focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010; 117:946–953.

11. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012; 119:789–801.

12. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. RISE and RIDE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013; 120:2013–2022.

13. Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Shapiro H, et al. Predictive value in retinal vein occlusions of early versus late or incomplete ranibizumab response defined by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013; 120:1057–1063.

14. Wang K, Wang Y, Gao L, et al. Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. *Biol Pharm Bull*. 2008; 31:1541–1546.

15. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46:1440–1444.

16. Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, et al. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem*. 2002; 80: 667–677.

17. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52:80–86.

18. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128:289–296.

19. Pacella E, Vestri AR, Muscella R, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7:1423–1428.

20. Lazic R, Lukic M, Boras I, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina*. 2014; 34:719–724.

21. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011; 31:915–923.

22. Boyer DS, et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014; 121(10):1904–14.

23. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, «Об утверждении отраслевого стандарта “клинико-экономические исследования. Общие положения”» от 27 мая 2011 года.

24. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. Москва: Издательство ОКИ, 2013; 42.

25. Mitchell P, et al. The RESTORE Study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118:615–625.

26. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-Year Outcomes of Individualized Ranibizumab Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema. The RESTORE Extension Study. *Ophthalmology*. 2014; 121(5):1045–1053.

27. Elman MJ, et al. Expanded 2-year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011; 118(4): 609–614.

28. Elman MJ, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. 2015; 122(2):375–81.

29. Korobelnik JF, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014; 121:2247–2254.

30. Brown DM, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015; 122(10):2044–2052.

31. Wells JA, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016; 123(6):1351–1359.

32. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010; 33(11):2399–2405.

33. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. DA VINCI Study Group. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012; 119(8):1658–1665.

34. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone Implants in Patients with Naïve or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*. 2015; 233(3–4):176–85.

35. Guigou S, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*. DOI: 2015; 10.1159/000381356.

36. Matonti F, et al. Long-term efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2016; 26(6):e173.

37. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010; 117(6):1134–1146.

38. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study, *Br J Ophthalmol*, 2016; 100(6):787–95.

39. Dugel PU, et al. Baseline visual acuity strongly predicts visual acuity gain in patients with diabetic macular edema following anti-vascular endothelial growth factor treatment across trials. *Clinical Ophthalmology*. 2016; 10: 1103–1110.

40. Fong DS, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125(4):469–80.

41. Pacella E, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmology*. 2013; 7:1423–1428.

References

1. Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122:552–563.

2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35:556–564.

3. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009; 54:1–32.

4. Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009; 116:73–79.

5. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96:10836–10841.

6. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol*. 1999; 14:223–232.

7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care*. 2009; 32:S13–S61.

8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103:1796–1806.

9. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008; 115:1447–1459.

10. Aiello LP, Edwards AR, Beck RW, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors associated with improvement and worsening of visual acuity 2 years after focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010; 117:946–953.

11. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012; 119:789–801.

12. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. RISE and RIDE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013; 120:2013–2022.

13. Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Shapiro H, et al. Predictive value in retinal vein occlusions of early versus late or incomplete ranibizumab response defined by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013; 120:1057–1063.

14. Wang K, Wang Y, Gao L, et al. Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. *Biol Pharm Bull*. 2008; 31:1541–1546.

15. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46:1440–1444.

16. Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, et al. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem*. 2002; 80:667–677.

17. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52:80–86.

18. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128:289–296.

19. Pacella E, Vestri AR, Muscella R, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7:1423–1428.

20. Lazic R, Lukic M, Boras I, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina*. 2014; 34:719–724.

21. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011; 31:915–923.

22. Boyer DS, et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014; 121(10):1904–14.

23. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, «Об утверждении отраслевого стандарта “клинико-экономические исследования. Общие положения”» от 27 мая 2011 года. [Ministry of Health of the Russian Federation,

"An approval of the industry standard "Clinico-economic researchs. General provisions" dated may 27, 2011] (In Russ)

24. Osnovnye ponyatiya v otenke medicinskih tekhnologij: metod. posobie. Pod. red. Kolbina AS, Zyryanova SK, Belousova DYU. Moskva: Izdatel'stvo OKI, 2013. 42 s.: il. [The main concepts in the evaluation of medical technologies: method. benefit. Under. Red. Colbin AS., Zyryanov SK., Belousov DYU. Moscow: Publisher OCI, 2013; 42] (In Russ)

25. Mitchell P, et al. The RESTORE Study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118:615–625.

26. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-Year Outcomes of Individualized Ranibizumab Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema. The RESTORE Extension Study. *Ophthalmology* 2014; 121(5):1045–1053.

27. Elman MJ, et al. Expanded 2-year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011; 118(4):609–614.

28. Elman MJ, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. 2015; 122(2):375–81.

29. Korobelnik JF, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014; 121:2247–2254.

30. Brown DM, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2015; 122(10):2044–2052.

31. Wells JA, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351–1359.

32. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010; 33(11):2399–2405.

33. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. DA VINCI Study Group. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012; 119(8):1658–1665.

34. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone Implants in Patients with Naïve or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica* 2015; 233(3–4):176–85.

35. Guigou S, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*. DOI: 2015; 10.1159/000381356.

36. Matonti F, et al. Long-term efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2016; 26(6):e173.

37. Haller JA, Bandello F, Belfort RJr, et al. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010; 117(6):1134–1146.

38. Priente C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study, *Br J Ophthalmol*, 2016; 100(6):787–95.

39. Dugel PU, et al. Baseline visual acuity strongly predicts visual acuity gain in patients with diabetic macular edema following anti-vascular endothelial growth factor treatment across trials. *Clinical Ophthalmology*. 2016; 10:1103–1110.

40. Fong DS, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125(4):469–80.

41. Parcella E, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmology*. 2013; 7:1423–1428.

Фармакоэкономический анализ применения гибкого режима дозирования препарата Ксеомин® для лечения пациентов с фокальной дистонией

Чеберда А.Е.¹, Белоусов Д.Ю.¹, Зырянов С.К.²

¹ – ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

² – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Резюме. *Актуальность.* Наиболее эффективным способом терапии фокальных дистоний (блефароспазма (БСП) и цервикальной дистонии (ЦД)) является применение препаратов ботулотоксина: онаботулотоксин А, инкоботулотоксин А, аботулотоксин А. В 2016 г. стала доступна возможность гибкого дозирования инкоботулотоксина А, что делает актуальным вопрос о фармакоэкономических свойствах данного режима дозирования. *Цель.* Оценить фармакоэкономические характеристики терапии БСП и ЦД инкоботулотоксином А по сравнению с онаботулотоксином А и аботулотоксином А с учётом возможности гибкого дозирования препарата инкоботулотоксин А. *Методология.* Фармакоэкономический анализ (ФЭА) проводится с позиции российской системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования, а также общественного интереса в целом, включая влияние бремени заболевания на валовой внутренний продукт. Горизонт моделирования составил 5 лет. Разработана комплексная Марковская модель, с использованием которой был проведён расчёт затрат системы здравоохранения и исходов лечения. Критерием клинической эффективности было выбрано число дней в состоянии ремиссии. По результатам моделирования проведены анализ эффективности затрат (СЕА), анализ полезности затрат (CUA), анализ влияния на бюджет (BIA), анализ чувствительности (SA). *Результат.* Инкоботулотоксин А в гибком режиме дозирования обладает фармакоэкономическим превосходством в контексте анализа СЕА для показателя ЦД и БСП. Учёт не прямых затрат увеличивает превосходство препарата инкоботулотоксина А. Схожие результаты наблюдались и в рамках анализа CUA. Проведённый BIA указывает на то, что применение инкоботулотоксина А с учётом гибкого режима дозирования позволяет добиться снижения бюджетного бремени. SA подтвердил устойчивость полученного результата. *Вывод.* Использование гибкого режима дозирования инкоботулотоксина А является фармакоэкономически обоснованным.

Ключевые слова: блефароспазм, цервикальная дистония, онаботулотоксин А, инкоботулотоксин А, аботулотоксин А, гибкий режим дозирования, фармакоэкономика, анализ эффективности затрат, анализ полезности затрат, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of flexible-dose administration regimen of Xeomine® in patients with focal dystonia

Cheberda A.E.¹, Belousov D.Yu.¹, Zyryanov S.K.²

¹ – LLC "Center for pharmacoeconomics research", Moscow

² – Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Abstract. *Relevance.* The most effective treatment for focal dystonia (blepharospasm (BsP) and cervical dystonia (CD)) is use of botulinum toxin, including onabotulinumtoxinA (BoNTA-Ona), incobotulinumtoxin A (BoNTA-Inco), abobotulinumtoxinA (BoNTA-Abo). In 2016, it became possible to use flexible-dose regimens of incobotulinumtoxin A, thus necessitating analysis of pharmacoeconomic properties of such regimens. *Aim.* To determine pharmacoeconomic properties of BsP and CD therapy with incobotulinumtoxin A relative to regimens based on onabotulinumtoxinA (BoNTA-Ona and abobotulinumtoxinA (BoNTA-Abo)) accounting for properties of flexible administration regimen of incobotulinumtoxin A. *Methodology.* Pharmacoeconomic analysis was performed from the perspective of Russian healthcare system within context of mandatory healthcare insurance, as well as from the perspective of overall social interests of Russian Federation, including impact upon GDP. Modelling horizon was 5 years. A complex Markov model was developed to estimate costs and outcomes. The parameter used for clinical efficacy assessment was number of days patient spend in remission state. Cost effectiveness analysis (CEA), cost utility analysis (CUA) and budget impact analysis (BIA) were performed based on modelling results, and sensitivity analysis (SA) was performed to ascertain model robustness. *Result.* Incobotulinumtoxin A in flexible dose regimen demonstrated pharmacoeconomic superiority during CEA for cervical dystonia and blepharospasm indications. When indirect costs are accounted for, superiority of incobotulinumtoxin A increases. Similar results were obtained during CUA. BIA indicates that use of flexible-dose regimen of incobotulinumtoxin A allows to achieve reduction of budgetary burden. SA has confirmed the robustness of these results. *Conclusion.* Use of incobotulinumtoxin A in a flexible-dose regimen is pharmacoeconomically justified.

Keywords: blepharospasm, cervical dystonia, incobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA, flexible-dose administration regimen, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, budget impact analysis

Для цитирования:

Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. Фармакоэкономический анализ применения гибкого режима дозирования препарата Ксеомин® для лечения пациентов с фокальной дистонией // *Качественная клиническая практика*. 2018;1:53–65. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10038.

For citations:

Cheberda AE, Belousov DYU, Zyryanov SK. Farmakoehkonomicheskij analiz primeneniya gibkogo rezhima dozirovaniya preparata Kseomin dlya lecheniya pacientov s fokalnoj distoniej. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Pharmacoeconomic analysis of flexible-dose administration regimen of Xeomine® in patients with focal dystonia. *Good Clinical Practice*] 2018; 1:53–65. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10038.

Введение

Первой линией терапии фокальных дистоний сегодня являются препараты ботулотоксина, которые при введении в мышцы, вовлечённые в патологический процесс, позволяют быстро устранить проявления дистонии, восстанавливая качество жизни и трудоспособность пациентов, а также обладают приемлемой переносимостью.

В ряде случаев, потребность в применении препаратов ботулотоксина наступает у пациента ранее окончания длительности интервала между инъекциями, указанного в инструкциях по медицинскому применению, что приводит к существенному снижению качества жизни и временной утрате трудоспособности. И хотя в этот период возможно назначение других лекарственных препаратов, обладающих миорелаксирующим действием, их эффективность недостаточна для устранения симптомов заболевания в полном объёме [2, 6, 8, 36, 40].

В 2015–2016 гг. было проведено первое в России фармакоэкономическое исследование применения препаратов ботулотоксина при цервикальной дистонии (ЦД) и блефароспазме (БСП), наиболее частых формах фокальной дистонии, приводящих к высокой степени социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов вследствие формирования у них выраженного функционального дефекта. Были проанализированы данные по трём препаратам, широко распространенным на мировом и российском рынке: онаботулотоксин А (Ботокс®) [BoNTA-Ona], инкоботулотоксин А (Ксеомин®) [BoNTA-Inco], аботулотоксин А (Диспорт®) [BoNTA-Abo].

На основании литературных данных, в том числе включающих результаты проведённых ранее клинических исследований, соотношение доз препаратов ботулотоксина, использовавшееся для анализа, составило BoNTA-Ona: BoNTA-Inco: BoNTA-Abo — 1:1:3 [22, 23, 26, 28, 30, 31, 33], с применением следующих дозировок: 200 ЕД (2 упаковки — 100 ЕД) (Ботокс®, Ксеомин®), 600 ЕД (2 упаковки — 300 ЕД) (Диспорт®) для цервикальной дистонии и 100 ЕД (1 упаковка — 100 ЕД) (Ботокс®, Ксеомин®), 300 ЕД (1 упаковка — 300 ЕД) (Диспорт®) для блефароспазма.

Условия фармакоэкономического анализа были максимально стандартизированы, в том числе, при БСП оценивались упаковка Ксеомина® 100 ЕД (по аналогии с Ботоксом®), хотя эффективная доза препарата при данном заболевании варьирует от 50 до 100 ЕД, что давало возможность использовать упаковку Ксеомина® 50 ЕД, присутствующую на рынке РФ, и снизить затраты на Ксеомин®, в то же время для Диспорта® использовалась упаковка 300 ЕД (что приводило к снижению затрат на данный препарат). Соблюдение указанных условий позволило увеличить надёжность результатов, полученных в ходе моделирования.

Проведённое исследование показало ряд существенных преимуществ Ксеомина®. Было установлено,

что использование Ксеомина® приводит к снижению прямых медицинских затрат, уменьшение которых на терапию 1 пациента, в среднем за год, составило 26,5 % и 19,7 % в сравнении с Ботоксом® и Диспортом® соответственно. Препарат продемонстрировал значительное преимущество в рамках анализа минимизации затрат (горизонт моделирования — 5 лет) для показаний ЦД и БСП как по сравнению с Ботоксом® (суммарная экономия на 1 пациента — 123 180,2 руб. (9,7 %) и 64 107,6 руб. (6,1 %) соответственно), так и по сравнению с Диспортом® (84 019,2 руб. (6,8 %) и 43 726,7 руб. (4,2 %) соответственно). При анализе «влияния на бюджет» было показано, что переход пациентов с применения Диспорта® на Ксеомин® с использованием соотношения единиц 3:1 ведёт к экономии бюджетных средств, при этом самое значительное снижение бюджетного бремени достигается при переходе на лечение Ксеомин® пациентов, страдающих ЦД (согласно данным анализа «влияния на бюджет» экономия составила 1,37 % в пределах двухгодичного горизонта аналитического сценария, что составляет более 71 млн руб.) [4].

В отличие от онаботулотоксина А и аботулотоксина А, в которых ботулинический токсин А находится в комплексе с гемагглютинином, инкоботулотоксин А не содержит комплексообразующих белков, что позволяет снизить вероятность формирования нейтрализующих антител, обеспечить возможность более гибкого дозирования. В рамках рандомизированных клинических исследований (РКИ) было подтверждено, что Ксеомин® хорошо переносится при использовании интервалов между инъекциями от 6 до 20 нед (медиана: 12 нед), которые должны определяться на основе индивидуальных потребностей пациента [24, 25, 29, 32, 41], и способствует существенному улучшению качества жизни пациентов [25, 32]. Также в зарубежном исследовании по оценке эффективности затрат при использовании гибких интервалов дозирования Ксеомина® было продемонстрировано его преимущество по сравнению с другими препаратами ботулотоксина (Ботокс®, Диспорт®), для которых интервал дозирования составлял не менее 12 нед [39].

В Российской Федерации (РФ) применение Ксеомина®, согласно новой схеме дозирования, стало возможным после внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению препарата в 2016 г. [11].

Ввиду имеющихся данных о благоприятных фармакоэкономических показателях Ксеомина® в системе здравоохранения РФ в рамках традиционной схемы назначения, влияние использования гибких интервалов дозирования Ксеомина® на фармакоэкономические показатели представляет большой интерес, что и стало предметом настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить сравнительные фармакоэкономические характеристики терапии блефароспазма и церви-

кальной дистонии препаратом инкоботулотоксин А (Ксеомин®) по сравнению с препаратами онаботулотоксин А (Ботокс®) и аботулотоксин А (Диспорт®) с учётом возможности гибкого дозирования препарата инкоботулотоксин А (Ксеомин®) в условиях здравоохранения РФ.

Задачи исследования

Провести информационный поиск результатов РКИ по оценке эффективности применения препаратов ботулотоксина для лечения ЦД и БСП, в том числе с использованием гибких интервалов дозирования.

Провести фармакоэкономический анализ применения лекарственных средств путём моделирования с использованием следующих анализов: затрат, эффективности затрат, полезности затрат, «влияния на бюджет», чувствительности полученных результатов.

Методология исследования

Настоящее фармакоэкономическое исследование осуществлялось в соответствии с действующим Отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования. Общие положения» ОСТ 91500.14.0001-2002 [9] и Методическими рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата [7]. В исследовании была использована следующая методологическая схема: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа затрат; анализа эффективности и полезности затрат, анализа чувствительности; анализа «влияния на бюджет», формирование выводов и рекомендаций.

Методология исследования предполагала проведение поиска научных публикаций, посвящённых РКИ, а также включающих данные сетевых мета-анализов и систематических обзоров применения препаратов ботулотоксина у больных с ЦД и БСП. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словами были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «botox», «botulinumtoxin», «xeomin», «blepharospasm», «cervical», «dystonia», «dysport» и другие.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения препаратов сравнения для лечения ЦД и БСП.

Критерии исключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии ЦД и БСП.

Целевой популяцией пациенты старше 18 лет с ЦД различного генеза и/или БСП.

Количество анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе по 1 000 больных.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции государственной системы здравоохранения РФ в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС), а также общественного интереса в целом, включая влияние бюджетного бремени заболевания на валовой внутренний продукт (ВВП).

Основной аудиторией являются клинические фармакологи, неврологи, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения.

Временной горизонт. Исследование охватывает период назначения альтернативных схем терапии в течение 5 лет. Значительная величина горизонта моделирования была выбрана для максимально полного отражения влияния бремени заболевания на бюджет государства в целом и на систему ОМС.

Исследуемые препараты. Препаратами сравнения выступали:

- онаботулотоксин А (Ботокс®);
- инкоботулотоксин А (Ксеомин®);
- аботулотоксин А (Диспорт®).

Режим дозирования препаратов ботулотоксина был установлен на основании данных РКИ и инструкций по медицинскому применению.

С учётом того, что эквивалентные в плане эффективности и безопасности результаты достигаются при следующем соотношении доз: BoNTA-Ona: BoNTA-Inco: BoNTA-Abo — 1:1:3(4) [22, 23, 26, 28, 30, 31, 33], как и в ранее проведённом фармакоэкономическом исследовании для препаратов Ботокс® и Ксеомин® оценивалось применение дозировок 200 ЕД для ЦД (2 упаковки — 100 ЕД) и 100 ЕД для блефароспазма (1 упаковка — 100 ЕД), для Диспорта® при ЦД доза составила 600 ЕД (2 упаковки — 300 ЕД), при БСП — 300 ЕД (1 упаковка — 300 ЕД) [4].

В данном исследовании была учтена возможность гибкого дозирования Ксеомина®. В соответствии с имеющимися данными РКИ [24, 41] и инструкцией по медицинскому применению [11], минимальный возможный интервал назначения для препарата Ксеомин® был установлен равным 6 нед.

Источники данных о сравнительной клинической эффективности и безопасности: подборка РКИ, систематических обзоров, мета-анализов, изучавших эффективность и безопасность перечисленных терапевтических альтернатив.

Критерии клинической эффективности и безопасности:

• в рамках данного исследования предполагалось, что режим дозирования обеспечивает равную эффективность, при этом известно, что данные препараты обладают принципиально схожей переносимостью при условии корректного расчёта эквивалентной дозы и соблюдения адекватной методологии введения [20–22, 28, 30, 31, 33, 34, 37, 38];

- в рамках данной модели была отражена различная периодичность наступления потребности в дополнительной терапии ботулотоксином у пациентов, рассчитанная на основании соответствующих РКИ [20, 24, 36, 41];

- также модель учитывала изменения качества жизни в зависимости от того, находится ли пациент в состоянии ремиссии [27];

- в качестве критерия клинической эффективности было выбрано число дней, проведённое пациентом в состоянии ремиссии, так как это конечная точка, отражающая как важнейший клинический результат лечения, так и наиболее значимый социальный исход терапии.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: оценка производилась на основании данных государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВ/П) [3].

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Были рассчитаны прямые медицинские затраты [12], включающие следующие компоненты:

- стоимость основной фармакотерапии;
- стоимость введения лекарственных препаратов;
- стоимость вспомогательной фармакотерапии (на основании данных открытого агрегатора розничных цен aptekamos.ru [5], а также Стандарта специализированной помощи больным с дистониями [12];

- стоимость, ассоциированная с визитами в дневной стационар, госпитализациями;

- стоимость ведения пациентов с ЦД или БСП, не относящаяся напрямую к препаратам сравнения, рассчитанная по Стандарту специализированной помощи больным с дистониями [12]. В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги Московского городского ФОМС в 2017 г. [13].

Прямые немедицинские затраты, включающие затраты на пребывание пациента на больничной койке, лечебную диету, немедицинские услуги на дому, перемещение пациентов (личным или общественным транспортом) [9, 12] для данной категории больных не учитывались.

Параметры оценки непрямых (косвенных) затрат. Затраты, понесённые в связи с утратой трудоспособности, включая потери ВВП [14] для экономики в целом (подушевой ВВП рассчитывался исходя из ВВП 2017 г. и численности населения на 2017 г., равной 146,8 млн человек [15]) и выплаты пособий в связи с временной утратой трудоспособности (ВУТ) [10, 16]. Размер выплат по ВУТ устанавливался на основании средней заработной платы по 10-процентным группам работников за 2017 г., равной 38 900 руб. [14].

Обзор клинико-экономической модели. Модель была основана на фармакоэкономической модели, уже использовавшейся для оценки применения препаратов

ботулотоксина в российской практике [4], которая была доработана для того, чтобы отразить влияние гибкого режима дозирования на фармакоэкономические показатели.

Предполагается, что пациенты изначально входят в модель, в рамках которой происходит их разделение на когорты, соответствующие различной периодичности наступления потребности в дополнительной терапии. Данная модель для ЦД и БСП представлена на рис. 1.

Подобное подразделение позволило модели учитывать то обстоятельство, что у различных пациентов потребность в дополнительной дозе препаратов ботулотоксина возникает через различные промежутки времени, что важно для оценки времени, проведённого пациентом в состоянии декомпенсации.

Далее каждая из симулируемых групп поступает в Марковскую модель для оценки долгосрочной терапии вплоть до окончания горизонта моделирования. Марковская модель, в которую поступают прошедшие этап модели «дерево принятия решений» пациенты, была разработана в соответствии с существующей практикой проектирования Марковских моделей для нужд медико-биологического моделирования [35] и учитывала коррекцию полуциклов. В качестве длины цикла Марковской модели была установлена 1 нед, так как это позволяет наиболее подробно отразить течение заболевания и проведение лечебных мероприятий.

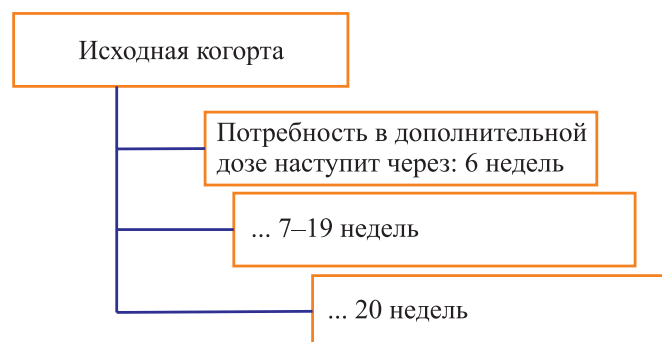


Рис. 1. Обобщённое представление модели для подразделения симулируемой группы по признаку продолжительности терапевтического эффекта

В ходе курса терапии для каждого препарата регистрируется набор параметров затрат на терапию, параметров качества жизни, а также статус пациента в отношении потребности в повторном введении препаратов ботулотоксина, представленный как бинарный параметр.

Состав когорт по продолжительности терапевтического эффекта и вероятность попадания пациентов в каждую отдельную когорту осуществлялись на основании данных литературы и результатов ранее проведённых клинических исследований [20, 24, 36, 41]. Обобщённо вероятность возникновения потребности в повторной инъекции препаратов ботулотоксина и сроки её возникновения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Разделение на когорты в соответствии со сроком возникновения потребности в повторной инъекции (на основании [20, 24, 36, 41])

Срок возникновения потребности в повторной инъекции, нед	Вероятность попадания в данную когорту	
	ЦД	БСП
6	0,045	0,047311828
7	0,045	0,047311828
8	0,045	0,047311828
9	0,045	0,047311828
10	0,045	0,047311828
11	0,123	0,161290323
12	0,123	0,161290323
13	0,0969	0,123655914
14	0,0969	0,123655914
15	0,0558	0,032258065
16	0,0558	0,032258065
17	0,0558	0,032258065
18	0,0558	0,032258065
19	0,0558	0,032258065
20	0,0558	0,032258065

Для каждой из выделенных на этапе «древа принятия решений» когорта отслеживалась вероятность возникновения потребности в повторном введении препаратов ботулотоксина в зависимости от недели лечения [20, 24, 36, 41]. Модель также отслеживала режим дозирования препаратов, при этом для Ксеомина® с учётом возможности использования гибких интервалов был установлен минимальный интервал дозирования равный не менее 6 нед, для остальных препаратов сравнения был установлен интервал дозирования равный не менее чем 12 нед, в соответствии с инструкциями по применению [11] (что было отражено как зависимость вероятности проведения повторной инъекции препаратов ботулотоксина от номера цикла). В случае если потребность в повторном введении препаратов ботулотоксина возникала до того, как истек минимальный интервал между допустимыми введениями ботулотоксина, пациент переходил в состояние декомпенсации. Для пациентов, находящихся в состоянии декомпенсации, регистрировался набор параметров затрат на вспомогательную терапию, параметров качества жизни, не прямых затрат в связи с временной утратой трудоспособности и вероятность выхода из декомпенсации (определявшаяся, как функция количества циклов, оставшихся до ближайшего возможного назначения соответствующего пациенту препарата ботулотоксина). После того как пациент получал повторную инъекцию препарата ботулотоксина, он возвращался в состояние ремиссии с задержкой в

1 нед, что отражает возможные задержки получения лечения внутри цикла (в пределах недели), а также время, необходимое для полного восстановления трудоспособности и возвращения к труду.

Таким образом, пациент проводил в состоянии декомпенсации не менее 1 нед в пределах одного интервала назначения препарата. Модель не допускала назначения препаратов с интервалом меньшим, чем минимальный интервал, установленный в инструкции (12 нед – для Ботокса® и Диспорта®, 6 нед – для препарата Ксеомин®), однако увеличение интервала между инъекциями для пациентов, ощущающих потребность в повторной инъекции реже, чем 1 раз в 12 нед, было возможным.

Пациенты, у которых наступала декомпенсация, оказывались в состоянии нетрудоспособности, потери ВВП и выплаты в связи с нетрудоспособностью (непрямые затраты) описывались по приведённой выше методике.

Модель не предполагала наличие абсорбирующего состояния (то есть состояния, из которого переходы в другие состояния не возможны).

Схематичное изображение Марковской модели представлено на рис. 2.



Рис. 2. Обобщённое представление Марковской модели

Ключевые допущения модели / ограничения исследования

- Пациенты, у которых потребность в повторном введении препаратов ботулотоксина возникает после истечения минимального интервала назначения препарата, пребывают в состоянии декомпенсации 1 нед (1 цикл).

- Пациенты, у которых потребность в повторном введении препаратов ботулотоксина возникает до истечения минимального интервала назначения препарата, пребывают в состоянии декомпенсации 1 нед плюс то время, которое необходимо выждать до назначения следующей дозы.

- Пациенты в состоянии декомпенсации получают дополнительную фармакотерапию в соответствии со Стандартом специализированной помощи больным с дистониями [12].

- Пациенты в состоянии декомпенсации нетрудоспособны и получают выплаты в связи с ВУТ [10, 12].

- После достижения ремиссии все пациенты возвращаются к труду.

- Пациенты никогда не достигают полной стойкой ремиссии, но и не испытывают существенного ухудшения динамики заболевания с течением времени.

- Соотношение единиц в исследовании Ботокс®: Ксеомин®: Диспорт® – 1:1:3.

На основании результатов моделирования были проведены следующие виды анализов.

Анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis, CEA). Для каждой из симулируемых групп был проведён расчёт показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio, CER). Показатель CER выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности. В рамках данного анализа эффективность (действенность) была выражена как число дней, проведённое пациентом в состоянии клинической ремиссии (компенсации), так как эта конечная точка наиболее полно отражает результат лечения и является наиболее социально значимым результатом лечения.

Доминирующим считался препарат, обладающий наименьшим показателем CER. Поскольку анализ проводился с точки зрения интересов системы здравоохранения РФ, то расчёт показателя CER выполнен в 2-х вариантах. С учётом только прямых медицинских затрат CEA осуществлялся по следующей формуле [17, 18]:

$$CER = DC \div Ef,$$

где:

CER — показатель эффективности затрат;
DC — прямые медицинские затраты;
Ef — эффективность (действенность, efficacy).

В случае применения CEA с учетом прямых медицинских и косвенных затрат расчёт проводился по формуле:

$$CER = (DC+IC) \div Ef,$$

где:

CER — показатель эффективности затрат;
DC — прямые медицинские затраты;
IC — косвенные затраты;
Ef — эффективность (действенность, efficacy).

Анализ полезности затрат (cost-utility analysis, CUA). Показатель полезности затрат (cost-utility ratio, CUR) является, в сущности, частным случаем анализа эффективности затрат (CEA), при котором результаты оцениваются в единицах «полезности» полученной пациентом медицинской помощи. В данном исследова-

нии CUA проводился с использованием интегрального показателя «сохранённые годы качественной жизни» (Quality Adjusted Life Years, QALY), наиболее часто используемого и сочетающего в себе как количественную, так и качественную оценку жизни.

Для каждого из состояний Марковской модели, согласно методике, представленной в работе Hilker R., et al. [27], был рассчитан показатель QALY, после чего был проведён учёт времени, проведённого пациентами в каждом из этих состояний, с последующим дисконтированием.

Расчёт CUR также был выполнен в 2-х вариантах. С учётом только прямых медицинских затрат, CUA осуществлялся по следующей формуле [19]:

$$CUR = DC \div Ut,$$

где:

CUR — показатель полезности затрат;
DC — прямые медицинские затраты;
Ut — полезность медицинского вмешательства, выраженная в QALY.

В случае применения CUA с учётом прямых медицинских и непрямых затрат расчёт проводился по формуле:

$$CUR = (DC+IC) \div Ut,$$

где:

CUR — показатель полезности затрат;
DC — прямые медицинские затраты;
IC — косвенные затраты;
Ut — полезность медицинского вмешательства, выраженная в QALY.

Анализ чувствительности (sensitivity analysis, SA). Проведён однофакторный анализ чувствительности с вариацией цены инкобугулотоксина А путём последовательного увеличения цены на +25 % с шагом в 1 %.

Анализ «влияния на бюджет» (budget impact analysis, BIA) был проведён на основании данных о продажах препаратов сравнения в 2017 г. [1] и представлял собой моделирование двухгодичного сценария, в рамках которого постепенно (со скоростью 5 % в месяц) происходит переход пациентов с одного из сравниваемых препаратов на другой.

После чего была осуществлена оценка влияния, которое данное изменение оказало на бюджет системы здравоохранения.

Анализ влияния на бюджет учитывал прямые медицинские и непрямые затраты.

Были учтены потери ВВП в связи с временной нетрудоспособностью, а также выплаты по ВУТ на основании средней заработной платы (см. выше).

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, нежелательных явлений (НЯ) и результатов было произведено с использованием коэффициента дисконтирования, равного 5 % в год [9].

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2017 г. Окончательные данные выражены в показателях эффективности затрат, полезности затрат и экономии бюджета. Все расчёты произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

Результаты исследования

Стоимость препаратов сравнения. На основании проведённого моделирования, данных Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в ПЖНВЛП [3], был произведен расчёт стоимости терапии каждым из сравниваемых препаратов ботулотоксина.

Результаты расчёта прямых затрат на терапию препаратами сравнения представлены в табл. 2–3 (данный расчёт учитывает только стоимость препаратов сравнения и не учитывает другие прямые медицинские затраты — мероприятия, направленные на диагностику и контроль лечения, а также вспомогательную терапию в случае декомпенсации). Расчёт учитывает различия динамики возникновения потребности в новой дозе препаратов ботулотоксина, существующие между цервикальной дистонией и блефароспазмом [20, 24, 25, 29, 36, 41], среднюю стоимость введения ботулинотоксина, равную 22,11 руб. [13]. Обобщённо вероятность возникновения потребности в повторной инъекции представлена в табл. 1.

Таблица 2

Стоимость препаратов сравнения

Показатели	Ксеомин® 100	Ботокс® 100	Диспорт® 300
Стоимость 1 упаковки, руб.	8 743,8	11 905,0	10 900,0
Стоимость 1 ЕД, руб.	87,4	119,1	36,3
<i>Требуемая доза</i>			
Цервикальная дистония	200	200	600
Блефароспазм	100	100	300
<i>Требуемое число упаковок</i>			
Цервикальная дистония	2	2	2
Блефароспазм	1	1	1
<i>Стоимость цикла терапии, руб.</i>			
Цервикальная дистония	17 487,6	23 810,0	21 800,0
Блефароспазм	8 743,8	11 905,0	10 900,0

Так как цена препаратов сравнения не изменилась, стоимость цикла терапии соответствует полученной в ранее проведённом исследовании, однако с учётом использования гибких интервалов дозирования препарата Ксеомин®, полученные значения прямых затрат на 1 пациента в год для данного препарата несколько увеличились и представлены в табл. 3.

Таблица 3

Прямые затраты на терапию препаратами сравнения (расчёт на 1 пациента в год, в среднем; горизонт моделирования — 5 лет)

Затраты на препарат сравнения по показанию	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
Цервикальная дистония, руб.	78 802,1	92 950,7	85 118,5
Блефароспазм, руб.	41 178,7	48 375,0	44 298,9

Однако, несмотря на изменение величины прямых затрат на терапию, принципиальная динамика соотношений затрат соответствует таковой в предыдущем исследовании, а именно, сохраняется экономия при применении Ксеомина®. С учётом гибкого дозирования данная экономия составила 15,2 % относительно Ботокса® и 7,4 % относительно Диспорта® для показания «цервикальная дистония». Для показания «блефароспазм» экономия при применении Ксеомина® составила 14,9 % и 7,0 % соответственно (см. табл. 3).

Прямые медицинские затраты. По результатам моделирования была рассчитана общая сумма дополнительных прямых медицинских затрат при лечении препаратами сравнения (на основании Стандарта специализированной помощи больным с дистониями), включая вспомогательную фармакотерапию в случае декомпенсации, контроль терапии, диагностику, результаты приведены в табл. 4.

Таблица 4

Прямые* медицинские затраты (расчёт на 1 пациента в год, в среднем; горизонт моделирования — 5 лет)

Заболевание	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
Цервикальная дистония, руб.	147 602,7	149 720,3	149 720,3
Блефароспазм, руб.	147 774,9	150 069,6	150 069,6

Примечание: * — без учёта стоимости препаратов сравнения.

Так как в данном исследовании предполагалась равная эффективность препаратов сравнения, а, следовательно, и одинаковая вероятность возникновения состояния декомпенсации в симулируемых группах, то при расчёте были получены одинаковые величины затрат для всех препаратов кроме Ксеомина® (см. табл. 4). Уменьшение прямых медицинских затрат для Ксеомина® обусловлено преимуществом гибкого режима дозирования препарата. Это уменьшает количество времени, которое пациенты, требующие более раннего назначения повторного цикла терапии, проводят в состоянии декомпенсации (а значит и того времени, в течение которого они получают вспомогательную терапию).

Косвенные затраты. Также был проведён расчёт косвенных затрат, включающих компенсации в связи с ВУТ и потери ВВП. Результаты приведены в табл. 5.

Таблица 5

Непрямые затраты (расчёт на 1 пациента в год, в среднем; горизонт моделирования — 5 лет)

Заболевание	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
Цервикальная дистония, руб.	90 208,3	169 222,5	169 222,5
Блефароспазм, руб.	94 466,4	180 089,0	180 089,0

Как видно из табл. 5, применение гибкого режима дозирования резко снижает потери, которые несёт экономика государства в связи с утратой трудоспособности пациентов.

Анализ эффективности затрат. На основании данной модели был произведён анализ эффективности затрат (СЕА), результаты которого представлены в табл. 6 для показаний «цервикальная дистония» и «блефароспазм».

При расчёте прямые медицинские затраты на 1 пациента в год составили сумму затрат на используемый препарат и дополнительные прямые медицинские затраты.

Таблица 6

Анализ эффективности затрат (расчёт на 1 пациента в среднем, за 5 лет)

Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	226 405	242 671	234 839
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	334	307	307
CER, руб.	678	790	764
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	188 954	198 445	194 368
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	332	304	304
CER, руб.	568	653	640

Приведенные в табл. 6 данные указывают на то, что препарат Ксеомин® обладает превосходством в плане эффективности затрат (наименьшим CER), а также наибольшей клинической эффективностью (обеспечивает наибольшее количество дней в компенсированном состоянии, что достигается за счёт применения гибкого режима дозирования).

Анализ эффективности затрат с учётом косвенных затрат. Для более подробной оценки фармакоэкономических свойств Ксеомина® с использованием гибкого режима дозирования был проведён анализ эффективности затрат с учётом косвенных затрат.

Результаты представлены в табл. 7 (показания цервикальная дистония и блефароспазм)

Таблица 7

Анализ эффективности затрат с учётом косвенных затрат (расчёт на 1 пациента в среднем, за 5 лет)

Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	316 613	411 894	404 061
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	334	307	307
CER, руб.	949	1 340	1 315
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	283 420	378 534	374 457
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	332	304	304
CER, руб.	853	1 246	1 233

Полученные результаты указывают на то, что при учёте косвенных затрат происходит дальнейшее улучшение результатов анализа эффективности затрат. Это связано с существенно меньшей величиной косвенных затрат при применении препарата Ксеомин® с использованием гибкого режима дозирования (см. табл. 7).

Анализ полезности затрат. Далее результаты моделирования были использованы для проведения анализа полезности затрат (CUA) для показаний «цервикальная дистония» и «блефароспазм». Полученные результаты представлены в табл. 8.

Таблица 8

Анализ полезности затрат (расчёт на 1 пациента в среднем, за 5 лет)

Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	226 405	242 671	234 839
QALY за год	0,7494	0,7378	0,7378
CUR, руб.	302 121	328 913	318 297
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	188 954	198 445	194 368
QALY за год	0,6565	0,6510	0,6510
CUR, руб.	287 831	304 840	298 578

Как видно из табл. 8, применение Ксеомина® в гибком режиме дозирования сопряжено с наибольшим абсолютным показателем качества жизни и с наибольшей полезностью затрат (наименьшим CUR).

Анализ полезности затрат с учётом косвенных затрат. По аналогии с предыдущим анализом был также выполнен анализ полезности затрат с учётом косвенных затрат, результаты которого представлены в табл. 9.

Таблица 9

Анализ полезности затрат с учетом косвенных затрат
(расчёт на 1 пациента в среднем, за 5 лет)

Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	316 613	411 894	404 061
QALY за год	0,7494	0,7378	0,7378
CUR, руб.	422 498	558 275	547 659
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	283 420	378 534	374 457
QALY за год	0,6565	0,6510	0,6510
CUR, руб.	431 731	581 483	575 221

Как и в случае с СЕА, при добавлении в анализ учёта косвенных затрат фармакоэкономическое превосходство Ксеомина® возрастает.

Анализ чувствительности. Для проверки робастности результатов моделирования к изменению рыночной обстановки был проведён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена Ксеомина® поднималась с шагом 1 % и последующим перерасчётом показателей СЕА и СUA. В результате было установлено, что для показателя «цервикальная дистония» и «блефароспазм» полученные результаты устойчивы к колебаниям, достигающим 25 % для СЕА и 15 % для СUA (табл. 10, 11).

При выполнении данного анализа чувствительности в варианте модели, в котором СЕА и СUA учитывали косвенные затраты, результаты были устойчивы до 25 % включительно как для СЕА, так и для СUA (табл. 10, 12).

Анализ «влияния на бюджет». Анализ ВИА был построен по аналогии с ранее выполненной работой, посвящённой препаратам ботулотоксина в системе здравоохранения РФ [4], в данном исследовании также учитывались потери бюджета в связи с утратой трудоспособности (как ВВП, так и в связи с выплатами по ВУТ) ввиду их релевантности для интересов экономики РФ в целом.

Для нужд анализа ВИА был построен аналитический сценарий, в рамках которого каждый месяц 5 % пациентов, получающих препарат Диспорт®, переходят на Ксеомин®.

В качестве исходных значений продаж препаратов Ксеомин® и Диспорт® были использованы данные аналитической компании DSM за 2017 г. В качестве значений затрат на месяц лечения препаратами сравнения были использованы результаты моделирования, описанные выше. Горизонт аналитического сценария составил 2 года. При расчёте учитывалась ставка дисконтирования, равная 5 % в год [9].

Для нужд сравнения также был смоделирован альтернативный сценарий, в рамках которого не происходит изменения рыночных долей препаратов («статический сценарий», полученный путём умножения суммы среднемесячных затрат на число пациентов, а

Таблица 10

СЕА, расчёт на 1 пациента в среднем, за 5 лет, при повышении стоимости препарата Ксеомин® на 25 %

Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	246 105	242 671	234 839
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	334	307	307
CER, руб.	737	790	764
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	199 248	198 445	194 368
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	332	304	304
CER, руб.	599	653	640
РАСЧЁТ С УЧЁТОМ КОСВЕННЫХ ЗАТРАТ			
Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	336 314	411 894	404 061
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	334	307	307
CER, руб.	1 008	1 340	1 315
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	293 715	378 534	374 457
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	332	304	304
CER, руб.	883	1 246	1 233

Таблица 11

CUA, расчёт на 1 пациента в среднем, за 5 лет, при повышении стоимости препарата Ксеомин® на 15 %

Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	238 225	242 671	234 839
QALY за год	0,7494	0,7378	0,7378
CUR, руб.	317 895	328 913	318 297
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	195 130	198 445	194 368
QALY за год	0,6565	0,6510	0,6510
CUR, руб.	297 240	304 840	298 578

Таблица 12

CUA, расчёт на 1 пациента в среднем, за 5 лет, при повышении стоимости препарата Ксеомин на 25% (с учётом косвенных затрат)

Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	328 433	411 894	404 061
QALY за год	0,7494	0,7378	0,7378
CUR, руб.	438 271	558 275	547 659
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	289 597	378 534	374 457
QALY за год	0,6565	0,6510	0,6510
CUR, руб.	441 140	581 483	575 221

Таблица 13

Анализ «влияния на бюджет»

Показатели	Цервикальная дистония	Блефароспазм
Расходы бюджета, 1 год, руб.	2 637 823 425	2 321 952 657
Расходы бюджета, 2 года, руб.	4 841 108 098	4 241 022 638
Расходы бюджета, 1 год (статический сценарий), руб.	2 757 205 524	2 441 280 634
Расходы бюджета, 2 года (статический сценарий), руб.	5 238 690 496	4 638 433 205
Разница сценариев, 1 год, руб.	-119 382 099 (-4,33 %)	-119 327 977 (-4,89 %)
Разница сценариев, 2 года, руб.	-397 582 397 (-7,59 %)	-397 410 567 (-8,57 %)

затем на 12 и 24 мес с последующим дисконтированием результата за 24 мес). Предполагалось, что за исключением сравниваемых препаратов, схемы лечения были идентичны.

Результаты анализа приведены в табл. 13 для показаний «цервикальная дистония» и «блефароспазм».

Анализ «влияния на бюджет» (см. табл. 11) показал, что переход с применения Диспорта® на Ксеомин® снижает бюджетное бремя для обоих показаний. Наиболее значительная экономия бюджетных средств наблюдается при переходе к применению Ксеомина® пациентов с блефароспазмом (снижение потерь бюджета в целом на 8,57 % за 2 года).

Выводы

Выполненное моделирование терапии цервикальной дистонии и блефароспазма с использованием трёх широко используемых препаратов ботулотоксина с учётом возможности гибкого дозирования препарата Ксеомин® показало, что:

- Применение гибкого режима дозирования Ксеомина® привело к некоторому увеличению затрат на применение препарата по сравнению с ранее проведённым исследованием (снижение прямых затрат на терапию 1 пациента, в среднем за год, при использовании Ксеомина® составило около 15 и 7 % в сравнении с Ботоксом® и Диспортом® соответственно), однако в то же время позволило снизить прямые затраты системы здравоохранения за счёт уменьшения количества времени, которое пациенты проводят в состоянии декомпенсации, а значит и того времени, в течение которого они получают вспомогательную терапию.

- Ксеомин® продемонстрировал значительное преимущество в рамках анализа СЕА (горизонт моделирования 5 лет): CER составляет 678 руб. для Ксеомина®, 764 руб. — для Диспорта® и 790 руб. — для Ботокса® для показания «цервикальная дистония», и 568 руб. — для Ксеомина®, 640 руб. — для Диспорта® и 653 руб. — для Ботокса® для показания «блефароспазм».

- Расширенный анализ с учётом косвенных затрат (потери ВВП, объём пособий в связи с временной утратой трудоспособности) показал ещё более существенное фармакоэкономическое превосходство Ксеомина® (CER составляет 949 руб. для Ксеомина®, 1315 руб. — для Диспорта® и 1340 руб. — для Ботокса® для показания «цервикальная дистония», и 853 руб. для Ксеомина®, 1233 руб. для Диспорта® и 1246 руб. для Ботокса для показания «блефароспазм»).

- Использование гибкого режима дозирования Ксеомина® привело к улучшению качества жизни пациента (увеличение значений показателя QALY), что в сочетании с уменьшением прямых медицинских затрат способствовало достижению фармакоэкономического преимущества также в рамках анализа CUA: CUR составляет 302 121 руб. для Ксеомина®, 318 297 руб. для Диспорта® и 328 913 руб. для Ботокса® для показания

«цервикальная дистония, и 287 831 руб. — для Ксеомина®, 298 578 руб. — для Диспорта® и 304 840 руб. — для Ботокса® для показания «блефароспазм».

- Расширенный анализ с учётом косвенных затрат показал ещё более существенное превосходство Ксеомина® (CUR составляет 422 498 руб. для Ксеомина®, 547 659 руб. — для Диспорта® и 558 275 руб. — для Ботокса® для показания «цервикальная дистония», и 431 731 руб. — для Ксеомина®, 575 221 руб. — для Диспорта® и 581 483 руб. — для Ботокса® для показания «блефароспазм»).

- Анализ чувствительности подтвердил надёжность результатов как для цервикальной дистонии, так и для блефароспазма.

- Проведённый анализ «влияния на бюджет» указывает на то, что применение препарата Ксеомин® с учётом гибкого режима дозирования позволяет добиться снижения бюджетного бремени, при этом для показания «блефароспазм» за 2 года величина экономии достигает 397 410 567 руб. (снижение бюджетного бремени на 8,57 %); для показания «цервикальная дистония» снижение бюджетного бремени за два года составляет 7,59 % (397 582 397 руб.)

Заключение

Результаты проведённого исследования продемонстрировали, что использование гибкого режима дозирования препарата Ксеомин® является не только терапевтически, но и фармакоэкономически обоснованным и представляет большой интерес в плане дальнейшего внедрения в системе государственного здравоохранения РФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «Мерц Фарма», однако это не оказало влияние на полученные результаты.

Участие авторов. Чеберда А.Е. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чеберда Алексей Евгеньевич
Автор, ответственный за переписку

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-код: 6912-3783

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru
к.м.н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

Cheberda Alexey
Corresponding author

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN code: 6912-3783

LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru
Ph.D., MBA, Executive Director, LLC "Center for Pharmacoeconomics Research"

Белоусов Дмитрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru
генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

Belousov Dmitry

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN code: 6067-9067

LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru
General Director of LLC "Center for Pharmacoeconomics Research"

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Литература

1. Аналитическая информация, DSM Россия, 2017 г. Режим доступа: <http://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/> (дата обращения: 08.12.2017).
2. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра // Нервно-мышечные болезни. 2013;26–18.
3. Государственный реестр предельных отпускных цен. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения: 08.08.2017).
4. Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Фармакоэкономический анализ применения препарата Ксеомин® для лечения пациентов с фокальной дистонией. // Качественная клиническая практика. 2016;2:16–23.
5. Информационный сервис «aptekamos.ru». Режим доступа: <http://aptekamos.ru/apteka/> (дата обращения: 12.04.2018).
6. Логинова Н.В., Каракулова Ю.В. Коморбидность болевого синдрома и эмоциональных расстройств у пациентов со спастической кривошеей // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23088> (дата обращения: 15.07.2017).
7. Методические рекомендации ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Режим доступа: <https://rosmedex.ru/25-12-16/> (дата обращения: 08.08.2017).
8. Орлова О.Р. Фокальные дистонии: диагностика и современная терапия с применением ботулинического токсина типа А (по материалам Европейского консенсуса и Российских клинических рекомендаций) гл. в кн. Гусев Е.И., Тихт А.Б. Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты. – М.: ООО «Буки-Веди», 2016. – 768 с. (С. 553–568).
9. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 г. № 163 вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002.
10. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 17.12.2015 № 1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
11. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. [Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 08.04.2018)].
12. Стандарт специализированной медицинской помощи при дистониях. Утвержден приказом МЗ РФ № 1540н от 24.12.2012 г.
13. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год от «29» декабря 2016 года, с приложениями, г. Москва. Режим доступа: <http://www.mgfoms.ru>
14. Федеральная служба государственной статистики, «Средняя заработная плата по 10-процентным группам работников» данные за 2017 г. Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/trud/sr-zpl3.xls (дата обращения: 04.04.2018)
15. Федеральная служба государственной статистики, данные за 2017 г. Численность и состав населения в 2017 г. Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# (дата обращения: 02.04.2018)
16. Федеральный закон от 29.12.2006 № 255-ФЗ (действующая редакция, от 01.05.2017) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством».
17. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крысанов И.С., Литвиненко М.М., Морозов А.Л. Особенности методологии фармакоэкономических исследований в условиях здравоохранения Российской Федерации (обзор публикаций за период с 1995 по 2007 гг.). Фармакоэкономика. 2009;1:3–6.
18. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012;4:3–8.
19. Ягудина Р.И., Сорокиных И.В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012;5:9–12.
20. Albanese A, Abbruzzese G, Dressler D et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. J Neurol 2015;262:2201–2213.
21. Comella CL, Jankovic J, Truong DD, et al. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN, botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. J Neurol Sci 2011;308:103–109.
22. Dashtipour K, Chen JJ, Espay AJ, et al. Onabotulinumtoxin A and Abobotulinumtoxin A dose conversion: a systematic literature review. Movement Disorders Clinical Practice 2015. Published online 12 October 2015 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI:10.1002/mdc3.12235
23. Dressler D, Mander G, Fink K. Measuring the potency labelling of onabotulinumtoxin A (Botox®) and incobotulinumtoxin A (Xeomin®) in an LD50 assay. J Neural Transm 2012; 119:13–15.
24. Evidente VG, Fernandez HH., LeDoux MS, et al. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in cervical dystonia. J Neural Transm 2013;120(12):1699–1707.
25. Evidente VG, Truong D, Jankovic J, Comella CL, Grafe S, Hanschmann A. IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) injected for blepharospasm or cervical dystonia according to patient needs is well tolerated. J Neurol Sci. 2014;346:116–120.
26. Grosset DG, Tyrrell EG, Grosset KA. Switch from abobotulinumtoxinA (Dysport) to incobotulinumtoxinA (Xeomin) botulinum toxin formulation: a review of 257 cases. J Rehabil Med 2015;47: 183–186.
27. Hilker R, Schischniaschwili M, Ghaemi M, Jacobs A, Rudolf J. Health related quality of life is improved by botulinum neurotoxin type A in long term treated patients with focal dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71(2):193–199.
28. Jankovic J. Clinical efficacy and tolerability of xeomin in the treatment of blepharospasm. Eur J Neurol 2009;16(Suppl. 2):14–18.
29. Jankovic J, Comella C, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, Xeomin) in the treatment of blepharospasm — a randomized trial. Mov Disord 2011;26:1521–1528.
30. Jost W. Pictorial Atlas of botulinum toxin injection. Dosage. Localization. Application. First English Edition. Quintessence Book, 2008; 264.
31. Marchetti A, Magar R, Findley L, et al. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: The REAL DOSE study. Mov Disord 2005;20:937–944.
32. Poliziani M, Koch M, Liu X. Striving for more good days: patient perspectives on botulinum toxin for the treatment of cervical dystonia. Patient preference and adherence. 2016;10:1601–1608.
33. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, et al. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. JNNP 2002;72(4):459–62.
34. Scaglione F. Conversion ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in clinical practice. Toxins 2016;8(3):65.
35. Schwartz R. Biological modeling and simulation: a survey of practical models, algorithms and numerical methods. The MIT Press, 2008.
36. Sethi KD, Rodriguez R, Olajinka B. Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-sectional survey of patients with cervical dystonia. Journal of Medical Economics 2012;15(3):419–423.
37. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. Neurology 2016;86:1818–1826.
38. Stacy M. Handbook of Dystonia. Second Edition. Informa healthcare. 2012. 540 p.
39. Tilden D, Guarnieri C. Cost-effectiveness of incobotulinumtoxin-A with flexible treatment intervals compare to onabotulinumtoxin-A in the management of blepharospasm and cervical dystonia. Value in Health 2016;19:145–152.
40. Truong D, Dressler D, Hallett M. Manual of Botulinum Toxin Therapy. Cambridge University Press, 2009. 218 p.
41. Truong DD, Gollomp SM, Jankovic J, et al. Xeomin US Blepharospasm Study Group Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxin A (Xeomin®) injections in blepharospasm. J Neural Transm 2013;120(9): 1345–1353.

References

1. Analiticheskaya informatsiya, DSM Rossiya, 2017 g. [Analytical information, DSM Russia, 2017. (In Russ)] Available at: <http://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/>
2. Artemenko AR, Kurenkov AL. Botulinicheskij toksin: vchera, segodnya, zavtra. Nervno-myshechnye bolezni [Botulinum toxin: yesterday, today, tomorrow. (In Russ)] Neuromuscular diseases. 2013;26–18.
3. Gosudarstvennyj reestr predelnyh otpusknyh cen. [State register of maximum selling prices. (In Russ.)] Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>
4. Zyryanov SK, Belousov DYU, Cheberda AE. Farmakoehkonomicheskij analiz primeneniya preparata Kseomin dlya lecheniya pacientov s fokalnoj distoniej. [Pharmacoeconomic analysis of the use of Xeomin® for the treatment of patients with focal dystonia. (In Russ.)]. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2016;2:16–23.
5. Informatsionnyj servis [Information service (In Russ)] "aptekamos.ru". Available at: <http://aptekamos.ru/apteka/>

6. Loginova NV, Karakulova YuV. Komorbidnost bolevoogo sindroma i ehmoacionalnyh rastroystv u pacientov so spasticheskoy krivosheej. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Comorbidity of pain syndrome and emotional disorders in patients with spastic torticollis] (In Russ) Modern problems of science and education. 2015;6. DOI: 10.17513/spno.130-23088.
7. Metodicheskie rekomendatsii po ocenke sravnitel'noj klinikoehkonomicheskoy ehffektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo sredstva. M., FGBU "Centr ehkspertizy i kongtrolya kachestva medicinskoj pomoshchi". 2016; 27S. [Methodical recommendations on the evaluation of the comparative clinical and economic effectiveness and safety of the medicinal product. M., FGBU "Center for Expertise and Control of Quality of Medical Care". 2016. – P. 27] (In Russ)
8. Orlova OR. Fokalne distonii diagnostika i sovremennaya terapiya s primeneniem botulinicheskogo toksina tipa A (po materialam Evropejskogo konsensusa i Rossijskih klinicheskikh rekomendatsij) gl. v kn. Gusev EI, Gekht AB. Bolezni mozga — medicinskie i socialnye aspekty. M. OOO "Buki-Vedi" 2016. — 768 s. (S. 553–568) [Orlova OR. Focal dystonia: diagnosis and modern therapy using botulinum toxin type A (based on the European consensus and Russian clinical recommendations) Ch. in the book. Gusev EI, Gekht A.B. Diseases of the brain — medical and social aspects. — M.: OOO Buki-Vedi, 2016. — 768 p. (Pp. 553–568)] (In Russ)
9. Otrasevoj standart. "Kliniko-ehkonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya". Prikaz Minzdrava RF ot 27.05.2002 g. No163 vmeste s OST 91500.14.0001-2002 [Industry standard "Clinical and economic research. General provisions." Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 27, 2002 No 163 together with OST 91500.14.0001-2002] (In Russ)
10. Prikaz Ministerstva truda i socialnoj zashchity RF ot 17.12.2015 No 1024n "O klassifikatsiyah i kriteriyah ispolzuemykh pri osushchestvlenii mediko-socialnoj ehkspertizy grazhdan federalnymi gosudarstvennymi uchrezhdeniyami mediko-socialnoj ehkspertizy [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of December 17, 2015 № 1024n "On classifications and criteria used in the implementation of medical and social expertise of citizens by federal state institutions of medical and social expertise"] (In Russ)
11. Sajt Gosudarstvennogo reestra lekarstvennyh sredstv [The site of the State Register of Medicines (In Russ.)]. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>
12. Standart specializirovannoj medicinskoj pomoshchi pri distoniyah Utverzhdyon prikazom MZ RF No1540n ot 24.12.2012 g. [The standard of specialized medical care for dystonia. Approved by the order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1540n dated December 24, 2012] (In Russ)
13. Tarifnoe soglasenie na oplatu medicinskoj pomoshchi okazyvaemoj po territorialnoj programme obyazatelno medicinskogo strahovaniya goroda Moskvy na 2017 god ot 29 dekabrya 2016 goda s prilozheniyami g. Moskva [Tariff agreement for payment of medical assistance provided under the territorial program of compulsory medical insurance in Moscow for 2017 from "29" December 2016, with annexes, Moscow (In Russ.)]. Available at: <http://www.mgfoms.ru>
14. Federalnaya sluzhba gosudarstvennoj statistiki "Srednyaya zarabotnaya plata po 10-procentnym gruppam rabotnikov" dannye za 2017 g. [Federal State Statistics Service, "Average salary for 10 percent groups of employees" data for 2017] (In Russ) Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/trud/sr-zpl3.xls
15. Federalnaya sluzhba gosudarstvennoj statistiki, dannye za 2017 g. Chislennost i sostav naseleniya v 2017 g. [Federal State Statistics Service, data for 2017. Number and composition of population in 2017] (In Russ) Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#
16. Federalnyj zakon ot 29.12.2006 No 255-FZ dejstvuyushchaya redakciya ot 01.05.2017 "Ob obyazatelnom socialnom strahovanii na sluchaj vremennoj netrudosposobnosti i v svyazi s materinstvom" [Federal Law No. 255-FZ of 29 December 2006 (current version, dated 01.05.2017) "On compulsory social insurance in case of temporary incapacity for work and in connection with maternity"] (In Russ)
17. Yagudina RI, Kulikov AYU, Krysanov IS, Litvinenko MM, Morozov AL. Osobennosti metodologii farmakoeekonomicheskikh issledovaniy v usloviyah zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii obzor publikatsij za period s 1995 po 2007 gg. [Peculiarities of the methodology of pharmacoeconomic research in the health care of the Russian Federation (review of publications for the period from 1995 to 2007)] (In Russ) Pharmacoeconomics. 2009;1:3-6.
18. Yagudina RI, Kulikov AYU, Metelkin IA. Metodologiya analiza zatraty-ehffektivnosti pri provedenii farmakoeekonomicheskikh issledovaniy Farmakoeekonomika Sovremennaya farmakoeekonomika i farmakoehipidemiologiya [Methodology of cost-effectiveness analysis in conducting pharmacoeconomic studies. (In Russ)] Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoeepidemiology. 2012;4:3–8.
19. Yagudina RI, Sorokovikov IV. Metodologiya provedeniya analiza zatraty-poleznost pri provedenii farmakoeekonomicheskikh issledovaniy. Farmakoeekonomika. Sovremennaya farmakoeekonomika i farmakoehipidemiologiya [Methodology of carrying out the cost-utility analysis in carrying out pharmacoeconomic studies] (In Russ) Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoeepidemiology. 2012;5:9–12.
20. Albanese A, Abbruzzese G, Dressler D, et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. J Neurol 2015;262:2201–2213.
21. Comella CL, Jankovic J, Truong DD, et al. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN, botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. J Neurol Sci 2011;308:103–109.
22. Dashtipour K, Chen JJ, Espay AJ, et al. Onabotulinumtoxin A and Abobotulinumtoxin A dose conversion: a systematic literature review. Movement Disorders Clinical Practice 2015. Published online 12 October 2015 in Wiley InterScience. DOI:10.1002/mdc3.12235.
23. Dressler D, Mander G, Fink K. Measuring the potency labelling of onabotulinumtoxin A (Botox®) and incobotulinumtoxin A (Xeomin®) in an LD50 assay. J Neural Transm 2012; 119:13–15.
24. Evidente VG, Fernandez HH, LeDoux MS, et al. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in cervical dystonia. J Neural Transm 2013;120(12):1699–1707.
25. Evidente VG, Truong D, Jankovic J, Comella CL, Grafe S, Hanschmann A. IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) injected for blepharospasm or cervical dystonia according to patient needs is well tolerated. J Neurol Sci. 2014;346:116–120.
26. Grosset DG, Tyrrell EG, Grosset KA. Switch from abobotulinumtoxinA (Dysport) to incobotulinumtoxinA (Xeomin) botulinum toxin formulation: a review of 257 cases. J Rehabil Med 2015;47: 183–186.
27. Hilker R, Schischniaschwili M, Ghaemi M, Jacobs A, Rudolf J. Health related quality of life is improved by botulinum neurotoxin type A in long term treated patients with focal dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71(2):193–199.
28. Jankovic J. Clinical efficacy and tolerability of xeomin in the treatment of blepharospasm. Eur J Neurol 2009;16(Suppl. 2):14–18.
29. Jankovic J, Comella C, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, Xeomin) in the treatment of blepharospasm – a randomized trial. Mov Disord 2011;26:1521–1528.
30. Jost W. Pictorial Atlas of botulinum toxin injection. Dosage. Localization. Application. First English Edition. Quintessence Book, 2008. 264 p.
31. Marchetti A, Magar R, Findley L, et al. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: The REAL DOSE study. Mov Disord 2005;20:937–944.
32. Poliziani M, Koch M, Liu X. Striving for more good days: patient perspectives on botulinum toxin for the treatment of cervical dystonia. Patient preference and adherence. 2016;10:1601–1608.
33. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, et al. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. JNNP 2002;72(4):459–62.
34. Scaglione F. Conversion ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in clinical practice. Toxins 2016;8(3):65.
35. Schwartz R. Biological modeling and simulation: a survey of practical models, algorithms and numerical methods. The MIT Press, 2008.
36. Sethi KD, Rodriguez R, Olayinka B. Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-sectional survey of patients with cervical dystonia. J Journal of Medical Economics 2012;15(3):419–423.
37. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. Neurology 2016;86:1818–1826.
38. Stacy M. Handbook of Dystonia. Second Edition. Informa healthcare. 2012. 540 p.
39. Tilden D, Guarnieri C. Cost-effectiveness of incobotulinumtoxin-A with flexible treatment intervals compare to onabotulinumtoxin-A in the management of blepharospasm and cervical dystonia. Value in Health 2016;19:145–152.
40. Truong D, Dressler D, Hallett M. Manual of Botulinum Toxin Therapy. Cambridge University Press, 2009. 218 p.
41. Truong DD, Gollomp SM, Jankovic J, et al. Xeomin US Blepharospasm Study Group Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) injections in blepharospasm. J Neural Transm 2013;120(9):1345–1353.

Инспекция соблюдения правил Надлежащей клинической практики Росздравнадзором

Рогов Е.С.¹, Белоусов Д.Ю.², Зырянов С.К.³, Колбин А.С.⁴, Карпенко Л.И.⁵

¹ – Независимый аудитор GCP/GLP, Москва

² – ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

³ – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

⁴ – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

⁵ – АО «ФП «Оболenskoe»», Московская область

Резюме. Государственные органы определяют правила проведения клинических исследований лекарственных средств, поэтому обязаны непосредственно контролировать их проведение. Основная форма контроля за клиническими исследованиями лекарственных препаратов со стороны государства — инспекция. Данная статья описывает виды инспекций исследовательских центров Росздравнадзором, основные выявляемые нарушения, предполагаемые дальнейшие действия и последствия.

Ключевые слова: GCP инспекция, инспекция клинического исследования, клинические исследования, Росздравнадзор, Надлежащая клиническая практика

GCP inspection by Roszdravnadzor

Rogov E.S.¹, Belousov D.Yu.², Zyryanov S.K.³, Kolbin A.S.⁴, Karpenko L.I.⁵

¹ – Independent GCP/GLP auditor, Russia, Moscow

² – LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow

³ – Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁴ – First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova, Russia, St. Petersburg

⁵ – JSC "Obolenskoe", Russia, Moscow Region

Abstract. State institutions determine the rules for conducting clinical trials of drugs; therefore, they must directly monitor their conduct. The main form of control over clinical trials of drugs by the state is the inspection. This article describes the types of inspections, the main identified violations, proposed further actions and consequences.

Keywords: GCP inspection, inspection of clinical trials, clinical trials, Roszdravnadzor, Good Clinical Practice

Для цитирования:

Рогов Е.С., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К., Колбин А.С., Карпенко Л.И. Инспекция соблюдения правил Надлежащей клинической практики Росздравнадзором // *Качественная клиническая практика*. 2018;1:66–76.
DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10039.

For citations:

Rogov ES, Belousov DY, Zyryanov SK, Kolbin AS, Karpenko LI. Inspektsiya soblyudeniya pravil Nadlezhashchei klinicheskoi praktiki Roszdravnadzorom. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [GCP inspection by Roszdravnadzor. *Good Clinical Practice*] 2018;1:66–76. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10039.

Введение

Чрезвычайно важно, чтобы в адекватно спланированных, правильно организованных и проведённых клинических исследованиях была доказана эффективность и безопасность лекарственного препарата, так как некачественно проведённые исследования обязательно приведут к получению недостоверных данных, которые станут основой Регистрационного досье препарата. Более того, внесение таких данных в Инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата с момента государственной регистрации и выхода препарата на рынок неизбежно введёт в заблуждение даже самых добросовестных

врачей, что может сказаться на жизни, здоровье и благополучии тысяч их пациентов.

Сами по себе правила Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) были созданы именно для регуляторов, чтобы унифицировать «правила игры» для всех регуляторных органов. Но и правила это не какая-то сама по себе вещь в себе. Их неукоснительное соблюдение всеми вовлечёнными в процесс клинической разработки лекарственного препарата направлено не только на защиту прав, здоровья и благополучия субъектов исследования, но и служит гарантом обществу и государству, что их результаты корректны и им можно доверять в ходе государственной регистрации препарата.

И именно поэтому государственные органы обязаны контролировать проведение таких исследований.

Определение регуляторного органа по ICH GCP R2 (Regulatory Authorities, 1.49) даётся через его функции, а именно: инстанции, уполномоченные рассматривать предоставленные клинические данные (то есть Регистрационное досье препарата) и инспектирующие органы. И со стороны государства основная форма контроля за клиническими исследованиями лекарственных препаратов — это инспекция (inspection, 1.29) — процедура официальной проверки уполномоченных органов документов, помещений, записей, оборудования, иных материалов, по мнению уполномоченного органа имеющих отношение к клиническому исследованию и находящихся в исследовательском центре, в помещениях компании — организатора клинического исследования и/или Контрактной исследовательской организации, а также в иных организациях, по мнению регулирующих органов, связанных с проведением исследования.

Основная цель инспекции — удостовериться, что проведение исследования соответствует условиям Протокола и нормативным требованиям, при этом проверка соответствия собственно регуляторным нормам, принятым в стране, является только частью этой процедуры, а основной упор делается именно на подтверждение достоверности данных, полученных в результате исследования. Подобная система позволяет уполномоченным органам здравоохранения убедиться в валидности данных об эффективности и безопасности лекарственного средства. Это стандартная практика для всех регуляторных агентств мира, являющаяся важным гарантом обеспечения качества проводимых клинических исследований и, как следствие, выводимых на рынок лекарственных препаратов.

Инспекцию организаций, участвующих в клиническом исследовании, может инициировать и провести регуляторный орган любой страны при рассмотрении данных клинических исследований, поданных для регистрации лекарственного препарата, даже в случае, если клиническое исследование проводилось в другой стране.

Наиболее частыми международными инспекциями являются инспекции со стороны Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA, США) и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA, Европейский Союз).

Инспекции имеют свою специфику проведения в зависимости от регуляторного органа, который проводит инспекцию, но все они направлены на проверку соблюдения прав и безопасности пациентов, качества и целостности полученных данных, правил и требований Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), регуляторных требований страны.

Главной отличительной чертой инспекций со стороны Росздравнадзора по сравнению с FDA/EMA это фокус инспекции, который направлен не на контроль за проведением какого-то конкретного клинического исследования, а на соответствие деятельности юридического лица — субъекта обращения лекарственных средств — требованиям Надлежащей клинической практики и требованиям закона.

Наиболее часто объектом проверки становится исследовательский центр. Но, естественно, соблюдение действующих норм можно оценить только на примерах проведения конкретных исследований, поэтому для проверки работы медицинской организации выбираются клиническое(ие) исследование(ия), проводимое(ые) в нём. Как правило, выбирается несколько исследований. Если в медицинской организации существует несколько исследовательских центров, инспекция старается охватить своим вниманием их всех. Фокусом же инспекции со стороны FDA/EMA является клиническое исследование, центр инспектируется только в рамках конкретного клинического исследования (наиболее частой является ситуация, когда инспекция призвана дать ответы на вопросы, которые возникли у экспертов, оценивающих данные клинических исследований в процессе государственной регистрации препарата (или регистрации новых показаний к применению). Соответственно, Росздравнадзор планирует инспекционную деятельность на следующий год в разрезе проверяемых лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), в то время, как инспекции FDA и EMA планируются в разрезе каждого Регистрационного досье после его подачи в соответствующий регуляторный орган.

Государственный контроль за клиническими исследованиями в Российской Федерации

Инспектирование субъектов обращения лекарственных средств, задействованных в клинических исследованиях лекарственных препаратов в Российской Федерации (РФ) регламентируется следующим перечнем документов:

- Конституция (Основной Закон) РФ от 12.12.1993 г. (статья 21);
- Постановление Правительства РФ «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития» № 323 от 30.06.2004 г.;
- Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005) от 31.03.2006 г.;
- Приказ Министерства экономического развития РФ № 141 «О реализации положений Федерального закона «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» от 30.04.2009 г.;
- Федеральный закон № 61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г.;

- Федеральный закон № 294 «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» от 26.12.2008 г.;

- Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1040н «Об утверждении Положения о территориальном органе Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения» от 13.12.2012 г.;

- Приказ Министерства здравоохранения РФ № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» от 01.04.2016 г.

Постановлением Правительства РФ от 30.06.2004 № 323 и приказом Министерства здравоохранения РФ от 13.12.2012 г. № 1040н полномочия по осуществлению государственного контроля за клиническими исследованиями возложены на **Росздравнадзор и его территориальные органы — управления Росздравнадзора**.

В соответствии с ФЗ № 61 государственный контроль за клиническими исследованиями реализуется Росздравнадзором и управлениями Росздравнадзора в ходе проверок соблюдения правил Надлежащей клинической практики субъектами обращения лекарственных средств. Соответственно, могут быть проверены и медицинские организации, непосредственно проводящие клинические исследования (исследовательские центры), и организаторы (спонсоры) исследований, то есть проверками охвачены все виды субъектов обращения лекарственных средств, принимающих участие в клинических испытаниях:

- разработчики лекарственных препаратов;
- компании — организаторы клинических исследований;
- контрактные исследовательские организации (КИО);
- лечебно-профилактические учреждения;
- образовательные учреждения высшего и дополнительного профессионального образования;
- научно-исследовательские организации.

Стоит заметить, что впервые правила Надлежащей клинической практики были введены в действие приказом № 200н от 01.04.2016 г. и, согласно приказу, должны применяться к клиническим исследованиям, заявления на разрешение которых были поданы после регистрации данного приказа в Министерстве юстиции РФ.

Виды инспекций клинических исследований

Большинство инспекций являются объявленными инспекциями, что предполагает уведомление инспектируемой стороны о необходимости обеспечения присутствия соответствующих лиц во время проведения инспекции, а также предоставления всех необходимых для целей инспекции документов и доступа во все помещения, имеющие отношение к клиническим исследованиям.

Порядок проведения инспекций клинических исследований в РФ, как и проверок в рамках других видов государственного контроля, регламентирован

Плановые проверки	Внеплановые проверки
• Проводятся в соответствии с годовым планом проверок Росздравнадзора, согласованным с органами прокуратуры • <u>Основания проверки:</u> истечение 3 лет с момента: а) последней плановой проверки б) государственной регистрации юридического лица • Продолжительность проверки не более 20 рабочих дней • Продолжительность плановой выездной проверки малого предприятия не более 50 часов, микропредприятия – не более 15 часов • Информация о начале проверки не менее чем за 3 рабочих дня	• Проводятся в связи с угрозой причинения вреда жизни, здоровью пациентов. НЕ требуется согласование с органами прокуратуры • <u>Основания проверки:</u> а) истечение срока исполнения предписания по ранее проведенной проверке б) поступление информации о причинении или возникновении угрозы причинения вреда жизни/здоровью граждан (не требуется согласование с органами прокуратуры) в) поручение Президента РФ или требование прокурора (основанное на поступивших в прокуратуру сведениях) • Продолжительность проверки 20 рабочих дней • Информация о начале проверки за 24 часа, кроме проверок по фактам причинения вреда жизни/здоровью граждан

Рис. 1. Плановые и внеплановые проверки клинических исследований Росздравнадзором

федеральным законом 294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля». Законом устанавливаются ограничения по срокам проведения проверок — не более 20 рабочих дней. При этом общий срок выездных проверок субъекта малого предпринимательства не может превышать 50 часов в год, а микропредприятия — 15 часов в год (рис. 1).

В соответствии с вышеуказанным 294-ФЗ выделяют **плановые** (первичные) и **внеплановые проверки** (в том числе и в связи с угрозой или причинением вреда жизни, здоровью пациентов), которые могут проводиться в форме **документарной** и **выездной проверки**. Проверка проводится на основании Приказа руководителя Росздравнадзора или управления Росздравнадзора по субъекту РФ (рис. 2).

Документарные инспекции проводятся инспекторами без выезда к inspectируемой стороне. Указанные инспекции могут проводиться с использованием удалённых средств связи (интернет, телефония).

Подобный тип инспекций может также использоваться в случае возникновения логистических трудностей при проведении инспекции на месте или в случае исключительных обстоятельств. В случае если проверяемая организация не предоставляет запрошенные документы или предоставляет их в неполном

объёме, а также если в ходе проведения документарной инспекции выявляются вопросы, требующие выполнения оценки непосредственно на месте, принимается решение о проведении выездной инспекции.

Плановые проверки осуществляются в соответствии с ежегодными планами, которые разрабатываются Росздравнадзором и управлениями Росздравнадзора по субъектам РФ и согласовываются органами прокуратуры на предмет законности включения в них юридических лиц, задействованных в клинических исследованиях.

В ходе согласования органы прокуратуры вносят руководителям органов государственного контроля предложения о проведении совместных плановых проверок.

До 31 декабря Сводный план проверок размещается Генеральной прокуратурой на официальном сайте в сети Интернет, а после их утверждения – Росздравнадзором и управлениями Росздравнадзора на своих официальных сайтах.

Основанием для включения в ежегодный план проверок конкретного юридического лица является **истечение 3 лет со дня его государственной регистрации или окончания его последней проверки**.

В соответствии с ФЗ № 294 **Приказ о плановой проверке доводится до сведения проверяемого юридического лица за 3 рабочих дня до её начала**. Как правило,



Рис. 2. Результаты проверок клинических исследований Росздравнадзором

это происходит путём направления копии приказа о проведении инспекции проверяемой организации.

Внеплановые проверки. При проведении внеплановой выездной проверки по обращениям, содержащим сведения об угрозе или о фактах причинения вреда жизни, здоровью граждан, не требуется согласование с органами прокуратуры. В случаях причинения вреда жизни, здоровью граждан и при необходимости принятия неотложных мер Росздравнадзор вправе приступить к проведению внеплановой выездной проверки незамедлительно с обязательным уведомлением органов прокуратуры.

В соответствии с ФЗ № 294 **Приказ о внеплановой проверке доводится до сведения проверяемого юридического лица за 24 часа до её начала.** Если основанием для проведения внеплановой выездной проверки является причинение вреда жизни, здоровью граждан, в момент совершения таких нарушений в связи с необходимостью принятия неотложных мер сотрудники Росздравнадзора вправе приступить к проведению внеплановой выездной проверки незамедлительно.

Типовая документация проверок. Приказом Министерства экономического развития РФ № 141 утверждены типовые формы документации проверок:

- **Приказ** органа государственного контроля о проведении проверок;
- **Заявление о согласовании** органа государственного контроля с органом прокуратуры проведения внеплановых проверок;
- **Акт проверки;**
- **Предписание** об устранении нарушений;
- **Журнал учёта** проверок.

Цели инспекций. Общие для всех исследовательских центров цели инспекций заключаются в получении ответов на следующие вопросы:

- проводилось ли исследование в указанных медицинских центрах;
- принимали ли в нём участие реальные пациенты;
- выполнялись ли все процедуры, предусмотренные Протоколом исследования, вовремя и в полном объёме;
- получены ли в результате исследования данные, достоверность которых не вызывает сомнений.

Проводится проверка документов на наличие возможных административных нарушений при проведении исследования:

- Разрешение на проведение клинического исследования (обращается внимание на наименование организации).
- Договор на проведение клинического исследования.
- Распоряжение руководителя о назначении Главного (ответственного) исследователя и со-исследователей.
- Уведомление Министерства здравоохранения РФ о факте инициации (запуске) исследования.

Кроме того, инспектора Росздравнадзора ищут ответы на следующие вопросы:

- Могло ли исследование быть осуществлено в данном исследовательском центре?

- Соответствовали ли участники исследования критериям включения/невключения?

- Подтверждает ли первичная документация испытуемых выполнение в полном объёме обязательных процедур Протокола?

- Подтверждает ли первичная документация пациентов, а также документация по учёту препаратов исследования целевое расходование лекарственных средств и соотносятся ли между собой эти данные?

- Осуществлялся ли перенос данных из первичной документации пациентов в Индивидуальные регистрационные карты (ИРК) без искажений?

- Производилось ли включение пациентов в исследование на основании их добровольного Информированного письменного согласия (ИС)?

- Осуществлялось ли полноценное информирование пациента о целях, задачах исследования, свойствах исследуемых лекарственных средств, условиях страхования их жизни и здоровья и пр.?

- Соответствовали ли квалификация и опыт исследователей целям и задачам исследования?

- Соответствовала ли деятельность исследователей их функциональным обязанностям в рамках исследования?

- Осуществлялось ли в установленные сроки сообщение о нежелательных явлениях (НЯ) и серьёзных нежелательных явлениях (СНЯ) у пациентов исследования?

- Осуществлялся ли мониторинг клинического исследования со стороны организатора исследования?

- Проводилось ли этическое сопровождение клинического исследования?

- Независимым этическим комитетом (НЭК)?

Поскольку ч. 2 ст. 21 Конституции РФ гласит, что «никто не может быть без добровольного согласия подвергнут медицинским, научным или иным опытам», особое внимание при проверке исследовательского центра уделяется соблюдению прав субъектов исследования:

- Должен быть проверен **факт подписания** Информационного листка пациента.

- **Процедура получения ИС должна быть документирована** в первичной медицинской документации с указанием даты и времени.

- **Дата и подпись** пациента должны быть сделаны **его рукой** или законным представителем.

- В каждом Информационном листке пациента **должны быть заполнены разделы с указанием контактных лиц** (и их контактных данных), с которыми он может связаться при возникновении у него вопросов о своих правах как субъекта исследования или в случае возникновения каких-либо экстренных жалоб в отношении своего здоровья.

- Экземпляр ИС и страховка должны быть **выданы на руки пациенту**, а записи об этом факте — иметься в первичной медицинской документации.

Наиболее **часто выявляются следующие нарушения:**

- при ведении документации клинических исследований;
- в работе Локальных этических комитетов (ЛЭК);
- при предоставлении информации в уполномоченные органы здравоохранения об инициации (запуске) клинического исследования;
- при назначении Главного (ответственного) исследователя и соисследователей;
- при хранении документации клинических исследований;
- отклонения от Протоколов клинических исследований;
- при распределении обязанностей персонала, вовлечённого в клиническое исследование;
- отклонения при учёте и хранении препаратов исследования (например, нарушение температурного режима).

Основные **нарушения, допускаемые исследователями**, выявляемые в ходе инспекций:

- Не обеспечено:
 - надлежащее ведение документации исследования;
 - надлежащие учёт, хранение и распределение препаратов исследования;
 - соблюдение требований Протокола исследования;
 - распределение обязанностей персонала в исследовании;
 - надлежащее хранение документации исследования;
 - включение в исследование пациентов, которые по медицинским показаниям могут принимать в нём участие;
 - надлежащая коммуникация с ЛЭК;
 - соблюдение порядка рандомизации пациентов;
 - конфиденциальность информации участников исследования;
 - порядок предоставления информации о НЯ/СНЯ.
- Не соблюдена процедура получения ИС пациента на участие в исследовании.
- Не подтверждены квалификация и опыт исследователя.

Основные **нарушения, допускаемые руководством исследовательских центров**, выявляемые в ходе инспекций:

- Отсутствует документальное подтверждение:
 - назначения Главного (ответственного) исследователя и/или со-исследователей в медицинской организации;
 - информирования уполномоченного органа здравоохранения:
 - ♦ об инициации (начале) исследования в медицинской организации;

- ♦ об изменениях наименования или места нахождения медицинской организации для целей аккредитации;
 - заключения договора;
 - проведения исследования в медицинской организации;
 - разрешения на проведение исследования уполномоченным органом здравоохранения;
 - страхования субъектов исследования.
- Не обеспечен порядок:
 - заключения договора на проведение исследования;
 - информирования компаний – организаторов клинических исследований о приостановке исследования.

Основные нарушения, допускаемые Локальными этическими комитетами, выявляемые в ходе инспекций:

- Не разработаны Стандартные операционные процедуры (СОП) комитета.
- Не соблюдаются требования положения о комитете.
- Не осуществляется:
 - оценка квалификации исследователя;
 - периодическое последующее рассмотрение документации исследования;
 - рассмотрение выплат участникам исследования.
- Не ведутся протоколы заседаний комитета.
- Не определён кворум для принятия решения комитетом.
- Не обеспечено надлежащее хранение документации комитета.
- В заседаниях принимают участие не члены комитета.
- Разработанные комитетом документы не соответствуют установленным требованиям.
- В голосовании участвуют члены комитета, временно являющиеся исследователями.
- Состав комитета не соответствует установленным требованиям.

Предпринимаемые меры по результатам инспекции. После завершения инспекции результаты оформляются **Актом** в 2 экземплярах, один из которых вручается руководителю юридического лица, проверка которого проводилась, второй остаётся в деле Росздравнадзора или территориального органа Росздравнадзора.

Если выявляются нарушения правил Надлежащей клинической практики и других нормативно-правовых актов, то должностными лицами Росздравнадзора или управления Росздравнадзора составляется **Предписание об устранении нарушений**, в котором перечисляются выявленные нарушения. Предписание направляется в адрес компании — организатора клинического исследования и/или КИО, в случае если в ходе инспекции проверялось конкретное клиническое исследование (см. рис. 2).

Формат направляемого организатору Предписания включает в себя:

- данные о документах, представленных для проверки Главным исследователем;
- подробное описание выявленных нарушений со ссылкой на соответствующие нормативно-правовые акты (квалификация нарушений), положения которых нарушены, указывается срок устранения нарушений и лица, ответственные за их устранение. Росздравнадзор проводит контроль за исполнением Предписаний, включая мероприятия, проведённые исследовательским центром по устранению и предупреждению нарушений правил Надлежащей клинической практики и других нормативно-правовых актов, и меры, принятые организатором исследования.

Если выявленные нарушения уже имели место в прошлом, то Предписание, выдаваемое Росздравнадзором по результатам проверки, помимо требования о проведении мероприятий по устранению выявленных нарушений, содержит **требование провести дополнительное обучение сотрудников**, задействованных в проведении клинических исследований, и детально познакомить их с действующим законодательством в сфере клинических исследований.

Если выявлено значительное число несоответствий и требуется подтверждение надлежащего исполнения Предписаний об устранении выявленных в ходе первичных проверок нарушений, может быть проведена **повторная инспекция** исследовательского центра.

Публикация результатов инспекции. Результаты инспекции Росздравнадзором исследовательских центров публикуются на официальном сайте в течение одной недели после её завершения.

Сведения включают информацию о проверенном центре и перечне выявленных нарушений правил Надлежащей клинической практики и других нормативно-правовых актов с указанием лиц, их допустивших.

Результаты инспекций территориальных управлений и центрального аппарата Росздравнадзора в таком же формате публикуются на сайте Росздравнадзора ежеквартально.

Также ежеквартально результаты инспекций представляются в Министерство здравоохранения РФ, но уже с указанием конкретных Протоколов исследований, при исполнении которых были выявлены те или иные нарушения. Кроме того, в случае выявления грубых нарушений правил Надлежащей клинической практики и других нормативно-правовых актов результаты проверки представляются в адрес Министерства здравоохранения РФ сразу после её завершения.

Приостановка или прекращение клинического исследования. Федеральным законом 294-ФЗ предусмотрено, что при выявлении нарушений необходимо принять меры по контролю за их устранением.

Если в результате проверки комиссия Росздравнадзора приходит к заключению *о существенных нарушениях Протокола, правил Надлежащей клинической практики*

и других нормативно-правовых актов, возможна приостановка или прекращение клинического исследования.

Статья 40 пункт 6 Федерального закона 61-ФЗ гласит: «Клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения может быть *приостановлено или прекращено, если в процессе его проведения обнаружена опасность для жизни, здоровья пациентов*. В случае возникновения опасности для жизни, здоровья пациента, участвующего в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения, исследователи обязаны проинформировать об этом руководителя медицинской организации и организацию, получившую разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти на организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата.

Решение о приостановлении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения принимают руководитель медицинской организации и (или) организация, получившая разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти на организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения. Решение о прекращении такого исследования принимает уполномоченный федеральный орган исполнительной власти на основании сообщения в письменной форме руководителя медицинской организации или организация, получившая разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти на организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения».

Статья 40 пункт 7 61-ФЗ. «В срок, не превышающий 5 рабочих дней со дня завершения, приостановления или прекращения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения, сообщение об этом направляется организациями, указанными в части 3 статьи 38 настоящего Федерального закона, в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти по установленной им форме».

Статья 40 пункт 8 61-ФЗ. «Форма сообщения о завершении, приостановлении или прекращении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения должна содержать:

1) информацию о медицинской организации или медицинских организациях, проводивших данное исследование;

2) описание данного исследования;

3) данные исследователя (фамилия, имя, отчество, место работы, занимаемая должность, специальность, стаж работы по программам клинических исследований лекарственных препаратов, перечень клинических исследований лекарственных препаратов, в которых он принимал участие (периоды участия) в качестве исследователя или со-исследователя);

4) результат данного исследования (завершение, приостановление или прекращение данного исследо-

вания с указанием их причин и влияния на оценку его результатов, общую оценку риска и ожидаемой пользы от применения исследуемого лекарственного препарата, а также *предполагаемые дальнейшие действия*)».

Предполагаемые дальнейшие действия. Далее Министерство здравоохранения РФ может предпринять следующие меры:

- проведение повторной инспекции до выдачи Регистрационного удостоверения с целью подтверждения устранения критических несоответствий и выполнения рекомендаций;
- отказ в регистрации исследуемого лекарственного препарата;
- отказ в перерегистрации лекарственного препарата;
- отмена государственной регистрации лекарственного препарата;
- аннулирование аккредитации медицинской организации на право проведения клинических исследований;
- исключение Главного (ответственного) исследователя, допускающего нарушения, из Реестра исследователей.

Административная и уголовная ответственность. Федеральным законом 294-ФЗ предусмотрено, что при выявлении нарушений необходимо принять меры не только по контролю за их устранением, но и по привлечению к ответственности лиц, допустивших выявленные нарушения.

Административная ответственность. При выявлении грубых и систематических нарушений правил Надлежащей клинической практики и других нормативно-правовых актов возможно привлечение к административной ответственности лиц, их допустивших, и составление протоколов об административных правонарушениях, согласно Кодексу об административных правонарушениях (КоАП).

Статья 19.5 часть 21 КоАП РФ (Федеральный закон 317-ФЗ). *Невыполнение в установленный срок законного предписания, решения федерального органа исполнительной власти, осуществляющего функции по контролю и надзору в сфере здравоохранения, его территориального органа* — влечёт наложение административного штрафа на:

- должностных лиц в размере от 10 тысяч до 20 тысяч рублей;
- юридических лиц — от 30 тысяч до 50 тысяч рублей.

Статья 19.7.8 часть 21 КоАП РФ (Федеральный закон 317-ФЗ). *Непредставление или несвоевременное представление в федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по контролю и надзору в сфере здравоохранения, его территориальный орган, если представление таких сведений является обязательным в соответствии с законодательством в сфере охраны здоровья, за исключением случаев, предусмотренных частями 2 и 3 статьи 6.29 настоящего*

Кодекса, либо *представление заведомо недостоверных сведений* — влечёт наложение административного штрафа на:

- должностных лиц в размере от 10 тысяч до 15 тысяч рублей;
- юридических лиц — в размере от 30 тысяч до 70 тысяч рублей.

Уголовная ответственность. В случае если нарушения правил Надлежащей клинической практики и других нормативно-правовых актов или фальсификация результатов клинических исследований привели к последствиям, создающим опасность для жизни и здоровья людей, возможно привлечение виновных лиц к уголовной ответственности по статьям 237 «Соккрытие информации об обстоятельствах, создающих опасность для жизни или здоровья людей» и 293 «Халатность» Уголовного кодекса (УК) РФ.

Статья 237 УК РФ (Федеральный закон 63-ФЗ). *Соккрытие информации об обстоятельствах, создающих опасность для жизни или здоровья людей, совершённое:*

1) лицом, обязанным обеспечивать население и органы, уполномоченные на принятие мер по устранению такой опасности, указанной информацией, — наказывается:

а) штрафом в размере до 300 тысяч рублей или в размере заработной платы или иного дохода осуждённого за период до 2 лет,

б) либо принудительными работами на срок до 2 лет с лишением права занимать определённые должности или заниматься определённой деятельностью на срок до 3 лет или без такового,

с) либо лишением свободы на срок до 2 лет с лишением права занимать определённые должности или заниматься определённой деятельностью на срок до 3 лет или без такового;

2) те же деяния, если они совершены лицом, занимающим государственную должность РФ или государственную должность субъекта РФ, а равно главой органа местного самоуправления либо если в результате таких деяний причинён вред здоровью человека или наступили иные тяжкие последствия, — наказываются:

а) штрафом в размере от 100 тысяч до 500 тысяч рублей или в размере заработной платы или иного дохода осуждённого за период от 1 года до 3 лет,

б) либо принудительными работами на срок до 5 лет с лишением права занимать определённые должности или заниматься определённой деятельностью на срок до 3 лет или без такового,

с) либо лишением свободы на срок до 5 лет с лишением права занимать определённые должности или заниматься определённой деятельностью на срок до 3 лет или без такового.

Статья 293 УК РФ (Федеральный закон 63-ФЗ). *Халатность*, то есть неисполнение или ненадлежащее исполнение должностным лицом своих обязанностей вследствие недобросовестного или небрежного от-



Рис. 3. Порядок действий при выявлении нарушений правил Надлежащей клинической практики и других нормативно-правовых актов

ношения к службе либо обязанностей по должности, если это повлекло:

1) причинение крупного ущерба¹ или существенное нарушение прав и законных интересов граждан или организаций либо охраняемых законом интересов общества или государства, — наказывается:

а) штрафом в размере до 120 тысяч рублей или в размере заработной платы или иного дохода осуждённого за период до 1 года,

б) либо обязательными работами на срок до 360 часов,

с) либо исправительными работами на срок до 1 года,

д) либо арестом на срок до 3 месяцев;

2) то же деяние, повлекшее причинение особо крупного ущерба², — наказывается:

а) штрафом в размере от 200 тысяч до 500 тысяч рублей или в размере заработной платы или иного дохода осуждённого за период от 1 года до 3 лет с лишением права занимать определённые должности или заниматься определённой деятельностью на срок до 3 лет или без такового,

¹ Крупным ущербом в настоящей статье УК РФ признаётся ущерб, сумма которого превышает 1,5 млн рублей.

² Особо крупным ущербом в настоящей статье УК РФ признаётся ущерб, сумма которого превышает 7,5 млн рублей.

б) либо обязательными работами на срок до 480 часов,

с) либо исправительными работами на срок до 2 лет,

д) либо арестом на срок до 6 месяцев;

3) деяние, предусмотренное частью первой настоящей статьи, повлекшее по неосторожности причинение тяжкого вреда здоровью или смерть человека, — наказывается:

а) принудительными работами на срок до 5 лет с лишением права занимать определённые должности или заниматься определённой деятельностью на срок до 3 лет или без такового,

б) лишением свободы на срок до 5 лет с лишением права занимать определённые должности или заниматься определённой деятельностью на срок до 3 лет или без такового;

4) деяние, предусмотренное частью первой настоящей статьи, повлекшее по неосторожности смерть 2 или более лиц, — наказывается:

а) принудительными работами на срок до 5 лет с лишением права занимать определённые должности или заниматься определённой деятельностью на срок до 3 лет или без такового,

б) лишением свободы на срок до 7 лет с лишением права занимать определённые должности или зани-

маться определённой деятельностью на срок до 3 лет или без такового.

На рис. 3 показан возможный порядок действий при выявлении нарушений правил Надлежащей клинической практики и других нормативно-правовых актов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи

Участие авторов. *Рогов Е.С., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К., Колбин А.С., Карпенко Л.И.* — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рогов Евгений Сергеевич

к.м.н., независимый GCP/GLP аудитор, Москва

Белоусов Дмитрий Юрьевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, [www. HealthEconomics.ru](http://www.HealthEconomics.ru)
генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Колбин Алексей Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Карпенко Людмила Игоревна

ORCID ID: 0000-0002-5274-7021

руководитель отдела медицинских советников, АО «ФП «Оболenskoe», Московская область

Rogov Evgenii

MD, JD, PhD, MSc, MRQA, independent GCP/GLP auditor, Moscow, Russia

Belousov Dmitry

Corresponding author

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN code: 6067-9067

LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, [www. HealthEconomics.ru](http://www.HealthEconomics.ru)
General Director of LLC "Center for Pharmacoeconomics Research"

Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Kolbin Alexey

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova, Russia, St. Petersburg

MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Karpenko Lyudmila

ORCID ID: 0000-0002-5274-7021

Head of Medical Adviser Group, JSC "Obolenskoe", Russia, Moscow Region

Литература

1. Косенко В. В., Афончиков Ю. В., Рогов Е. С., Трубачёв Я. М. Государственный контроль клинических исследований лекарственных препаратов. Вестник Росздравнадзора. 2011;6:24–30.
2. Попов В.В., Коваленко О.П. Аудит и инспекция клинических исследований. Роль медицинского контроля клинических исследований с целью минимизации рисков. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013;2:70–73.
3. Косенко В.В., Рогов Е.С. Государственный контроль за проведением клинических исследований лекарственных препаратов в Российской Федерации: опыт проверок. Вестник Росздравнадзора. 2015;2:13–18.

References

1. Kosenko VV, Afonchikov YuV, Rogov ES, Trubachyov YaM. Gosudarstvennyy kontrol klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh preparatov. Vestnik Roszdravnadzora [State control of clinical trials of drugs. Bulletin of Roszdravnadzor] (In Russ) 2011;6:24–30.
2. Popov VV, Kovalenko OP. Audit i inspekciya klinicheskikh issledovaniy. Rol medicinskogo kontrolya klinicheskikh issledovaniy s celyu minimizatsii riskov. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv [Audit and inspection of clinical trials. The Role of Medical Control of Clinical Studies with a view to Minimizing Risks. Drugs Development and Registration] (In Russ) 2013;2:70–73.
3. Kosenko VV, Rogov ES. Gosudarstvennyy kontrol za provedeniem klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh preparatov v Rossijskoj Federacii: opyt proverok. Vestnik Roszdravnadzora [State control over the conduct of clinical trials of drugs in the Russian Federation: the experience of inspections. Bulletin of Roszdravnadzor] (In Russ) 2015;2:13–18.

4. Управление клиническими исследованиями / под общ. ред. Белоусова Д.Ю., Зырянова С.К., Колбина А.С. – 1-е изд. – М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017. – 676 с.: ил. ISBN 978-5-4465-1602-5.
5. Ежегодный план проверок Росздравнадзора <http://www.roszdravnadzor.ru/control/plan>.
6. Сводный план проверок юридических лиц и индивидуальных предпринимателей Генеральной Прокуратуры РФ. Единый реестр проверок <https://plan.genproc.gov.ru>.

4. Upravlenie klinicheskimi issledovaniyami / pod. obshch. red. Belousova D.Yu., Zyryanova S.K., Kolbina A.S. – 1-e izd. M : Buki Ve : Izdatelstvo OKI, 2017. – 676 s.: il. [Clinical trial project management / under total. Ed. Belousova DYu, Zyryanova SK, Kolbina AS – 1 st ed. – M.: Buki Vedi: Publishing house OKI, 2017. – 676 p. : ill.] ISBN 978-5-4465-1602-5. (In Russ) Available at: <http://izdat-oki.ru/journals/item/upravlenie-klinicheskimi-issledovaniyami>
5. Ezhegodnyy plan proverok Roszdravnadzora [Annual audit plan of Roszdravnadzor] (In Russ) Available at: <http://www.roszdravnadzor.ru/control/plan>
6. Svodnyy plan proverok yuridicheskikh lic i individualnykh predprinimatelej Generalnoy Prokuratury RF. Edinyy reestr proverok [Consolidated plan of inspections of legal entities and individual entrepreneurs of the General Prosecutor's Office of the Russian Federation. Single register of audits] (In Russ) Available at: <http://plan.genproc.gov.ru>



- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 220 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 210 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 44 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научной деятельности

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

ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

- фармакоэкономические исследования
- фармакоэпидемиологические исследования
- наблюдательные неинтервенционные исследования
- 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
- создание мобильных приложений и интерактивных онлайн-презентаций
- формирование доказательной базы
- экспертиза и разработка клинико-экономического досье
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги



