

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№4 2018

Кадсила® дает дополнительный год жизни пациенткам с метастазами в головной мозг при HER2+ раке молочной железы* по сравнению со стандартной таргетной терапией^{1,2}



✓ **Кадсила® с 2018 года включена в перечень ЖНВЛП****

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ³:

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

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

Показания. Препарат Кадсила® применяется в виде монотерапии после предшествующей химиотерапии, включавшей трастузумаб и препараты из группы таксанов (последовательно или в комбинации), или после прогрессирования заболевания во время или в течение 6 месяцев после завершения адъювантной терапии, включавшей трастузумаб и препараты из группы таксанов (последовательно или в комбинации), у пациенток с неоперабельным местно-распространённым или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к трастузумабу эмтанзину и к другим компонентам препарата. Инфузионные реакции, связанные с применением трастузумаба, приведшие к отмене терапии. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены). Диффузная интерстициальная болезнь легких, пневмонит. Условная регенеративная гиперплазия печени. Симптоматическая застойная сердечная недостаточность. Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), тяжелое нарушение функции печени (класс C по шкале Чайлд-Пью), повышение активности печеночных аминотрансфераз >3 x верхней границы нормы (ВГН) при концентрации общего билирубина >2 x ВГН (эффективность и безопасность применения не установлены). Значение фракции выброса левого желудочка сердца <50% перед началом лечения. Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе. Одышка в покое, вызванная прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией. Серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии. Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, которые развились в течение 6 месяцев перед началом лечения. Количество тромбоцитов <100 000/мм³ перед началом лечения. Периферическая нейропатия ≥3 степени тяжести перед началом лечения (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью. Нарушение функции печени легкой и умеренной степени тяжести (см. подраздел «Нарушение функции печени» раздела «Фармакологические свойства», раздел «Способ применения и дозы», раздел «Особые указания»). Дисфункция левого желудочка (см. раздел «Особые указания», подраздел «Дисфункция левого желудочка»). Побочное действие. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями (НР) являются повышение температуры тела, тромбоцитопения, рвота, боли в животе, тошнота, запор, диарея, одышка и пневмонит. НР с частотой ≥25%: кровотечения (в том числе носовое кровотечение), повышение активности печеночных аминотрансфераз, повышенная утомляемость, костно-мышечная боль, головная боль. НР 3 и 4 степени тяжести с частотой ≥2%: тромбоцитопения, повышенная утомляемость, повышение активности печеночных аминотрансфераз, анемия, гипокальциемия, нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, головная боль, головокружение; нарушения со стороны сосудов: кровотечения; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: носовое кровотечение, кашель, одышка; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: стоматит, диарея, рвота, тошнота, запор, сухость во рту, боль в животе; нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: костно-мышечная боль, артралгия, миалгия; нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: инфекции мочевыводящих путей; общие расстройства и нарушения в месте введения: повышенная утомляемость, повышение температуры тела, астения, озноб; лабораторные и инструментальные данные: повышение активности печеночных аминотрансфераз. **Дополнительная информация.** Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, пациенты мужского пола, а также женщины детородного возраста, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат Кадсила®, должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Кадсила® и в течение 7 месяцев после введения последней дозы. В случае наступления беременности пациентка должна немедленно обратиться к врачу. Необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если беременная решит продолжить терапию препаратом Кадсила®, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей. Неизвестно, проникает ли трастузумаб эмтанзин в грудное молоко. Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и как минимум в течение 7 месяцев после окончания терапии препаратом Кадсила®. В случае наступления беременности во время лечения препаратом Кадсила® или в течение 7 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 495 229 29 99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению ЛП-002692.

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

**Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р <http://government.ru/docs/29758/>, доступно 6.02.2018.

1. Krop I, Lin N, Blackwell K, et al. «Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA» Ann Oncol 2015; 26:113-9.

2. Т.Ю. Семилгазова, В.Б. Карахан, Е.С. Половников, Д.Р. Насхлеташвили, Д.М. Белов «Клинические рекомендации РООМ по лечению метастазов РМЖ в головной мозг», 2015.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Кадсила® ЛП-002692.

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

Кадсила®
трастузумаб эмтанзин



**№4
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.	Ушкалова 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

Дизайн и верстка: **Design2pro.ru**

Смирнова Людмила Борисовна
Корректор

NEICON (лаборатория Elpub)

Создание и поддержка сайта на платформе PKP OJS

Подписано в печать: 22.12.2018 г.
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

Журнал включен в перечень ВАК.

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.ru
Pharmacogenomics.ru

Журналы

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

WEB-порталы

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С.К. 3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономический анализ терапии анемии у онкологических
больных в условиях реальной клинической практики РФ
Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. 4

Фармакоэкономический анализ применения препаратов
ботулинического токсина типа А
для лечения спастичности верхней конечности у взрослых пациентов
Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Байкова А.Н. 14

Обновленные результаты клинико-экономической оценки применения
трастузумаба эмтазина у пациенток с HER2-положительным раком
молочной железы и метастатическим поражением головного мозга
Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. 25

Экономическое бремя болезни Помпе с поздним началом
в Российской Федерации
*Колбин А.С., Виллом И.А., Балыкина Ю.Е.,
Проскурин М.А., Карпов О.И.* 33

ОРФАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Орфанные препараты для патогенетического лечения
редких заболеваний в реестре лекарственных средств
Мишинова С.А. 44

ФАРМАКОНАДЗОР

Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе
Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. 53

**№4
2018 г.**



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

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

**Scientific editor:
Belousov D.Yu.**

Editorial Board

Ashikhmin Y.I.	Neznakov 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

Design and layout: **Design2pro.ru**

Smirnova Lyudmila
press-corrector

NEICON (Elpub lab)
Web site is supported by powered by PKP OJS

Signed in print: 22.12.2018 r.
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partinnyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11
Circulation 3700 copies. Free price.

Founder: Russian society of clinical investigators

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

The number of the certificate of registration
№ 77 - 9142.
ISSN 2588-0519

The journal is included in the list of Higher Attestation Commission (HAC) of Russian Federation.

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 anemia therapy in cancer patients in real clinical practice of the Russian Federation
Krysanov I.C., Krysanova V.C., Ermakova V.Yu. 4

Pharmacoeconomic analysis of botulinum toxins as treatment for treatment of adult upper limb spasticity
Belousov D.Yu., Cheberda A.E., Baikova A.N. 14

An update of pharmacoeconomic analysis of trastuzumab emtanzine in patients with HER2+ breast cancer and central nervous system metastases
Kolbin A.S., Kurylev A.A., Balykina Y.E., Poskurin M.A. 25

Social-economic burden of Pompe disease with late onset in the Russian Federation
Kolbin A.S., Vilum I.A., Balykina Y.E., Proskurin M.A., Karpov O.I. 33

ORPHAN DRUGS

Orphan drugs for the pathogenetic treatment of rare diseases in the drug registry
Mishinova S.A. 44

PHARMACOVIGILANCE

Pharmacovigilance system in Eurasian Economic Union
Asetskaya I.L., Zyryanov S.K., Kolbin A.S., Belousov D.Yu. 53



Дорогие коллеги!

Вы держите в руках последний в 2018 году номер нашего журнала. Хочу надеяться, что нашим читателям со стажем в уходящем году журнал был по-прежнему интересен и полезен, а для наших новых друзей знакомство с ним стало приятной неожиданностью, а сам журнал принёс новые факты и новые знания.

Мы старались в 2018 году следовать тем традициям, которые были заложены первым главным редактором журнала, чл.-корр. РАН, профессором Ю.Б. Белоусовым. Безусловно, приоритетны для редакции были статьи, посвящённые наиболее важным аспектам рационального назначения и использования лекарственных средств: проблемам организации клинических исследований, системы фармаконадзора, фармакоэкономики.

И в данном номере журнала мы остались верны традициям. Целый ряд статей посвящены клинико-экономической оценке лекарственных технологий у онкологических пациентов, больных с орфанными заболеваниями, тяжёлыми неврологическими расстройствами.

Особо обращает на себя внимание статья *Мишиновой С.А.*, посвящённая вопросу доступности патогенетической терапии орфанных заболеваний. Автор работы детально проанализировал различные документы, регламентирующие возможности оказания лекарственной помощи пациентам с редкими заболеваниями, и пришёл к выводу о том, 90 % препаратов, применяемых при лечении орфанной патологии, являются референтными, 34 % взаимозаменяемыми, 81 % из рассмотренных входят в Перечень ЖНВЛП на 2019 год. Остальные 19 % не являются необходимыми и соответственно не имеют зарегистрированной отпускной цены. Таким образом, проведённый анализ орфанных лекарственных перечней выявил отсутствие некоторой части дорогостоящих препаратов в Перечне ЖНВЛП, что делает невозможным осуществление контроля предельных отпускных цен производителя на эти препараты со стороны государства. Следовательно, выявленная ситуация, безусловно, требует неотложного вмешательства со стороны регуляторных органов.

Достаточно большой по объёму материал в сегодняшнем номере посвящён вопросам регулирования фармаконадзора в рамках Евразийского экономического союза. В данной статье рассматриваются основные положения базового документа — «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», который регулирует деятельность по изучению и предотвращению нежелательных реакций и других проблем, связанных с лекарственными средствами, в государствах — членах Союза, в том числе в Российской Федерации. Авторы детально описывают сложившиеся требования к организации системы фармаконадзора в фармацевтических компаниях, детализируют работу производителей в области управления рисками, а также определяют порядок информирования сотрудниками фармацевтической индустрии и специалистами медицинских учреждений уполномоченных органов о выявляемых проблемах безопасности при применении лекарственных препаратов.

Всегда открыты для ваших комментариев и предложений, очень их ждём.

С уважением,

**Главный редактор
Сергей Кенсаринович Зырянов**

Фармакоэкономический анализ терапии анемии у онкологических больных в условиях реальной клинической практики РФ

Крысанов И.С.^{1,2}, Крысанова В.С.^{3,4}, Ермакова В.Ю.^{2,3}

¹ — Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва

² — Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики, Московская обл., Мытищи

³ — ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

⁴ — ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Резюме. Цель. Провести сравнительный клинико-экономический анализ применения эпоэтина альфа (Эральфон®) в качестве терапии анемии у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию, в условиях реальной клинической практики на территории Российской Федерации. Методика. В исследовании была построена модель оказания помощи взрослым онкологическим пациентам с анемией, получающим химиотерапию, модель учитывает различные варианты терапии с применением препаратов, стимулирующих эритропоэз (ЭСП). Результаты. Общие затраты на терапию одного онкологического пациента с анемией меньше при применении ЭСП короткого действия — эпоэтин альфа — 131 609 руб., по сравнению с ЭСП длительного действия — дарбэпоэтин альфа — 170 583,00 руб., разница составила 38 974,00 руб. (—23 %) в пользу применения эпоэтина альфа. Выводы. С учётом данных о равнозначной клинической эффективности эпоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа применение препарата Эральфон® отечественного производства в качестве терапии анемии у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию, в условиях реальной клинической практики на территории РФ является экономически более оправданным подходом к организации лекарственной помощи онкологическим пациентам с анемией.

Ключевые слова: немиелоидные злокачественные новообразования; анемия; анализ минимизации затрат; эпоэтин альфа; дарбэпоэтин альфа; клинико-экономический анализ

Для цитирования:

Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Фармакоэкономический анализ терапии анемии у онкологических больных в условиях реальной клинической практики РФ // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №4. — С.4—12. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10054.

Pharmacoeconomic analysis of anemia therapy in cancer patients in real clinical practice of the Russian Federation

Krysanov I.S.^{1,2}, Krysanova V.C.^{3,4}, Ermakova V.Yu.^{2,3}

¹ — Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production

² — Institute of clinico-economic expertise and pharmacoeconomics, Moscow Region, Mytishchi

³ — Sechenov First Moscow State Medical University

⁴ — State Budgetary Institution of Moscow City «Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment scientific-research Centre of Moscow Department of Healthcare»

Abstract. Purpose. To conduct a comparative clinical and economic analysis of the use of epoetin alpha (Eralfon) as a therapy of anemia in adult cancer patients with non-myeloid malignancies receiving chemotherapy in the conditions of real clinical practice in the Russian Federation. Method. In the study, a model of care for adult cancer patients with anemia receiving chemotherapy was built, the model takes into account various options for therapy with EPS. Results. The overall cost of treatment of cancer patients with anemia are less in the application of EPS short-acting — epoetin Alpha — 131 609 rubles, compared with the long-acting EPS — darbepoetin alpha 170 of 583.00 RUB, the difference amounted to RUB 38 of 974.00 (—23 %) in favour of epoetin alpha. Summary. Taking into account the data on the equivalent clinical efficacy of epoetin alpha and darbepoetin alpha, the use of the drug epoetin alpha (Eralphon) of domestic production as a therapy for anemia in adult cancer patients receiving chemotherapy in the conditions of real clinical practice in the territory of the Russian Federation is an economically more justified approach to the organization of drug care for cancer patients with anemia.

Keywords: non-myeloid malignancies; anemia; cost minimization analysis; epoetin alpha; alpha darbepoetin; clinico-economic analysis

For citations:

Krysanov IC, Krysanova VC, Ermakova VYu. Pharmacoeconomic analysis of anemia therapy in cancer patients in real clinical practice of the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;4:4—12. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10054.

Введение

Анемия, или снижение концентрации гемоглобина ниже нормального значения (обычно 120 г/л) встречается у 40 % больных с солидными новообразованиями, причём частота развития анемии при проведении химио- или лучевой терапии составляет 54 % (слабая степень — 39 %, средняя — 14 % и тяжёлая — 1 %).

Необходимость лечения анемии определяется её отрицательным влиянием на продолжительности жизни при большинстве типов опухолей.

Использование лекарственных препаратов, стимулирующих эритропоэз (ЭСП), позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание гемоглобина без переливания донорских эритроцитов.

Показанием к назначению ЭСП является терапия клинически значимой анемии у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию.

Согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [3] к применению одобрено 2 типа ЭСП — эпоэтин альфа короткого действия в дозе 150 МЕ/кг 3 раза в неделю или 40 000 МЕ 1 раз в неделю и дарбэпоэтин альфа длительного действия в дозе 500 мкг 1 раз в 3 недели. В отечественные рекомендации Российского общества клинической онкологии [1] вошли следующие ЭСП: короткого действия — эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин тета, и ЭСП длительного действия — дарбэпоэтин альфа, табл. 1.

В настоящее время на территории Российской Федерации ведётся активная программа по импортозамещению в поддержку развития российской фармпромышленности и обеспечения населения более

доступной лекарственной помощью при сохранении её качества и эффективности [4—6].

Широкое применение отечественных биологических аналогов эпоэтина альфа обусловило актуальность проведения сравнительного клинико-экономического анализа. В качестве сравнения были выбраны препараты, отличающиеся по фармакокинетическим свойствам: Эральфон® — аналог эпоэтина альфа и дарбэпоэтин альфа — Аранесп®.

Таким образом, **целью** исследования было проведение сравнительного клинико-экономического анализа применения эпоэтина альфа (Эральфон®) в качестве терапии анемии у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию, в условиях реальной клинической практики на территории Российской Федерации.

Задачи:

- Провести поиск и анализ научных публикаций по клинической эффективности и безопасности применения эпоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа при анемии у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию;
- Провести оценку типичной практики ведения взрослых онкологических пациентов с анемией, получающих химиотерапию, в РФ;
- Разработать клинико-экономическую модель оказания помощи взрослым онкологическим больным с анемией на фоне химиотерапии с учётом применения различных подходов к терапии;

Таблица 1

Рекомендации RASSC, Российского общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии [1]

Показатель	ЭПО альфа	ЭПО бета	ЭПО тета	Дарбэпоэтин альфа
Начальная доза (вводится подкожно)	150 МЕ/кг 3 раза в неделю, 12000 МЕ 3 раза в неделю, 40 000 МЕ 1 раз в неделю	30 000 МЕ 1 раз в неделю	20 000 1 раз в неделю	2,25 мкг/кг 1 раз в неделю, 500 мкг 1 раз в 3 недели
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина*	25—50 % дозы			
Остановка в назначении	Уровень гемоглобина более 130 г/л — остановка до уровня менее 120 г/л			
Отмена препарата	После окончания химиотерапии или если нет ответа после 8 недель лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)			

Примечания: *Достижение уровня гемоглобина 120 г/л или увеличение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л; ЭПО — эпоэтин.

- Провести анализ прямых медицинских затрат на лечение взрослых онкологических больных с анемией на фоне химиотерапии;
- Провести сравнительный клинико-экономический анализ различных вариантов терапии анемии у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию;
- Провести анализ чувствительности модели к изменению исходных параметров с учётом реальной клинической практики.

Дизайн исследования: метод клинико-экономического анализа «минимизация затрат» (СМА — cost-minimization analysis).

Гипотеза исследования: Применение биологического аналога эпоэтина альфа отечественного производства для лечения анемии у взрослых онкологических пациентов, получающих химиотерапию, по сравнению с дарбэпоэтином альфа при схожей эффективности является экономически более оправданным подходом к организации лекарственной помощи онкологическим пациентам.

Материалы и методы

В доступных источниках был проведён поиск работ по сравнению эффективности и безопасности применения различных ЭСП (эпоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа) для лечения анемии у взрослых онкологических пациентов, получающих химиотерапию.

Источники данных

1. Кокрановская библиотека — регистр систематических обзоров и регистр контролируемых клинических испытаний (The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Issue 7 of 12, July 2017) (www.thecochranelibrary.com);
2. Электронная база данных Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

Ключевыми словами поиска являлись: «epoetin alfa», «darbepoetin alfa», «cancer». Для поискового запроса в базе данных Medline было найдено 159 публикаций, в Кокрановской библиотеке — 6. Дальнейший ход отбора публикаций отображён на рис. 1.

В ходе анализа литературы было отобрано 2 систематических обзора — *Forbes C.A., et al.*, 2014 [7], *Crathorne L., et al.*, 2016 [8] и 3 клинических исследования — проспективное, мультицентровое исследование *Gabrilove J.L., et al.*, 2001 [9] по оценке эффективности применения эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю, проспективное, обсервационное мультицентровое исследование *Pashos C.L., et al.*, 2012 [10], в котором проводилось сравнение применения эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ и дарбэпоэтина альфа в дозе 500 мкг, и рандомизированное открытое исследование *Steensma D.P.*, 2015 [11], в котором проводилось сравнение различных режимов дозирования эпоэтина альфа и дарбэпоэтина в дозе 500 мкг.

Так как не было обнаружено прямых сравнительных исследований применения биологического аналога эпоэтина альфа отечественного производства

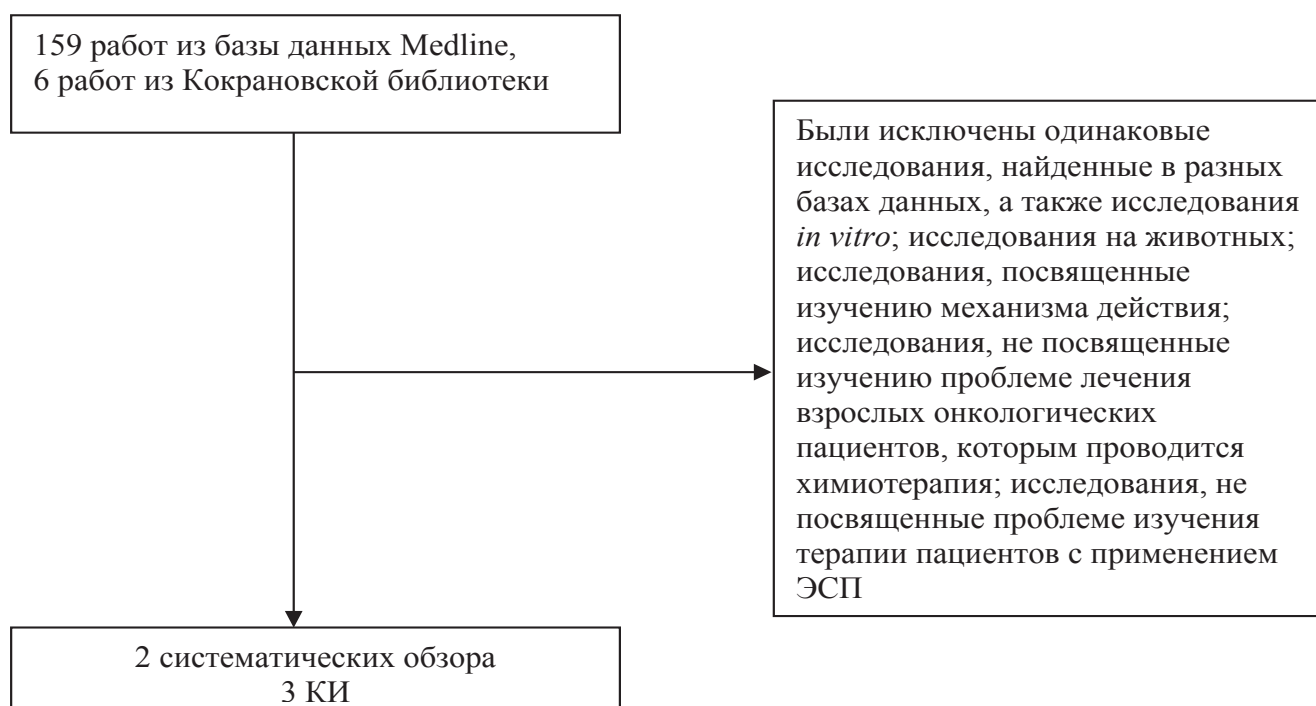


Рис. 1. Методика отбора исследований

Эральфон® и дарбэпоэтина альфа (Аранесп®), в настоящем исследовании было сделано допущение об экстраполяции данных по клинической эффективности и безопасности, полученных по результатам исследований оригинального ЛП [9—11].

Исходя из гипотезы исследования, анализ проводился клинико-экономическим методом — «минимизация затрат». Данный метод является частным случаем анализа «затраты-эффективность», при котором производят сравнительную оценку двух и более технологий, имеющих идентичную эффективность и безопасность, но разную стоимость [12].

Расчёт производился по формуле:

$$CMD = DC1 - DC2$$

где: *CMD* (*cost-minimization difference*) — показатель разницы затрат,
DC1 и *DC2* (*direct costs*) — прямые затраты на применение 1-й и 2-й технологий.

Для проведения клинико-экономического анализа была построена модель оказания помощи взрослым онкологическим пациентам с анемией с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающим химиотерапию, которая учитывает различные варианты терапии с применением ЭСП — эпоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа. Модель строилась в расчёте на 1 пациента. Временной горизонт моделирования составил для эпоэтина альфа 8,7 недель, для дарбэпоэтина альфа — 8,8 недель [10].

Общая характеристика модели

Взрослый онкологический пациент с анемией по показаниям получает:

- 1-й вариант эпоэтин альфа в дозе 12 000 МЕ 3 раза в неделю в виде подкожных инъекций. Данный режим по своей эффективности и безопасности сопоставим с режимом дозирования 40 000 МЕ 1 раз в неделю [9], так как данный режим позволяет обеспечить больше возможностей для коррекции получаемой дозы препарата в зависимости от ответа на терапию.
- 2-й вариант дарбэпоэтин альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 недели в виде подкожных инъекций.

С учётом формы введения обоих лекарственных препаратов было сделано предположение о том, что пациент может проводить инъекции самостоятельно после предварительного обучения врачом.

При построении модели не учитывались показатели клинической эффективности, так как было сделано допущение о сопоставимой эффективности анализируемых препаратов.

Для оценки типичной практики ведения онкологических пациентов с анемией на фоне химиотерапии, принимающих ЭСП (эпоэтин альфа или

дарбэпоэтин альфа) в РФ, получения информации о средней продолжительности курса терапии, частоте снижения/повышения необходимой дозы ЛП, частоте проведения заместительной гемотрансфузионной терапии, средней частоте возникновения тромбоэмболических явлений, артериальной гипертензии и миалгии был проведён опрос экспертов.

Учитывались прямые медицинские затраты на:

- лекарственные препараты;
- проведение заместительной гемотрансфузионной терапии;
- контроль за терапией;
- лечение развившихся побочных эффектов.

Затраты на курс терапии рассчитывались с учётом средней продолжительности терапии, определённой в рамках клинического исследования *Pashos C.L., et al.*, 2012 [10]. Так как анализируемые лекарственные препараты включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), то для расчёта затрат были использованы предельные оптовые цены (с НДС) для города Москвы. Согласно постановлению правительства Москвы от 24 февраля 2010 г. №163-ПП «Об установлении торговых надбавок к ценам на лекарственные средства, включенные в перечень ЖНВЛП», для лекарственных препаратов стоимостью свыше 500 руб. торговая надбавка (ТН) составляет 10 % [13]. Налог на добавленную стоимость (НДС) для ЛП в РФ составляет 10 % (льготное налогообложение).

Для **базовых расчётов** использовались следующие данные о ценах на лекарственные препараты (с учётом НДС и ТН):

- для Эральфона®, раствор для внутривенного и подкожного введения, 40 000 МЕ, 0,3 мл (12 000 МЕ) №1 — 4 719 руб.;
- для Аранеспа®, раствор для инъекций 0,5 мг, 1 мл №1 — 54 876,8 руб.

Стоимость курса препаратов рассчитывалась с учётом дозировок, установленных официальной инструкцией по применению препаратов [14, 15], табл. 2. Для эпоэтина альфа был выбран режим дозирования 500 мкг 1 раз в 3 недели.

Затраты на проведение заместительной гемотрансфузионной терапии были рассчитаны на основании допущения, что пациент проходит курс стационарного лечения для проведения самой процедуры гемотрансфузии, контроля за состоянием во время процедуры и после неё. Также учитывались затраты на контроль за терапией, что подразумевало под собой посещение пациентом врача в условиях амбулаторно-поликлинического учреждения с проведением необходимого контроля за терапией — мониторингом эффективности в виде оценки уровня гемоглобина и при необходимости коррекции дозы. Частота посещения специалистов определялась на

основании клинического исследования *Pashos C.L., et al.* 2012 [12].

Отдельно учитывался профиль безопасности препаратов. Согласно рекомендациям NCCN [3] при применении ЭСП статистически значимо возрастает риск возникновения тромбозов и артериальной гипертензии. Для оценки затрат на лечение возникших побочных эффектов были определены наиболее значимые и частые на основании данных из официальных инструкций по применению [14, 15], табл. 3.

Затраты на проведение заместительной гемотрансфузионной терапии, мониторинг и терапию побочных эффектов рассчитывались на основании тарифов обязательного медицинского страхования (ОМС) согласно Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год от 29.12.2016 [16], Приложения №6, №8.1 к Тарифному соглашению на 2017 год от 29.12.2016 [17, 18], табл. 4, 5.

На заключительном этапе исследования был проведён анализ чувствительности, целью которого было выявить чувствительность модели к изменению исходных параметров — цены на лекарственные препараты и изменений в модели при учёте реальной клинической практики применения эпоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа у онкологических пациентов с анемией.

Базовые расчёты проводились на основании предельных оптовых цен (с НДС и ТН). Для анализа чувствительности был произведён расчёт, при котором оценивалась чувствительность модели к изменению исходных параметров в сторону увеличения и уменьшения цены на 20 % на лекарственные препараты — эпоэтин альфа и дарбэпоэтин альфа, так как в различных регионах РФ уровень ТН различается.

Также учитывались изменения режима дозирования в зависимости от ответа на терапию в условиях реальной клинической практики.

Первая оценка терапии производится после 4 недель лечения, когда проводится коррекция дозы назначенного препарата с учётом индивидуального ответа на терапию ЭСП. Частота снижения или повышения необходимой дозы лекарственных препаратов в условиях реальной клинической практики была получена на основании проведённого опроса экспертов.

Расчёт затрат на лекарственные препараты при проведении анализа чувствительности проводился со следующими допущениями:

- Первые 4 недели терапии пациент получает полную дозу лекарственного препарата — для эпоэтина альфа 12 000 МЕ 3 раза в неделю, для дарбэпоэтина альфа 500 мкг 1 раз в 3 недели;
- После 4 недель терапии проводится оценка эффективности терапии;

- Частота коррекции дозы лекарственного препарата после 4 недель терапии определялась на основании результатов опроса экспертов.

Результаты

В ходе анализа литературы были обнаружены отдельные исследования, свидетельствующие о большей скорости прироста уровня гемоглобина у пациентов, получающих эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю по сравнению с дарбэпоэтином альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 недели.

В проспективном, обсервационном мультицентровом исследовании *Pashos C.L., et al.*, 2012 [10] проводилось сравнение применения эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю и дарбэпоэтина альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 недели, в результате которого была показана статистически достоверная разница в скорости прироста уровня гемоглобина в пользу применения эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю. В исследование было включено 540 пациентов из 44 клинических центров, из которых 420 получали эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ и 120 получали дарбэпоэтин альфа 500 мкг. Средняя продолжительность терапии составила в 1-й группе 60,9 дня, во 2-й группе — 61,8 дня ($p=0,888$). Средняя доза препаратов на курс составила 295 058 МЕ для эпоэтина альфа и 1 750 мкг для дарбэпоэтина альфа. Пациенты в группе дарбэпоэтина альфа значительно чаще посещали специалистов во время проводимой терапии — 6,7 в группе эпоэтина альфа и 8,1 в группе дарбэпоэтина альфа, $p=0,005$. Увеличение уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем было выше в группе эпоэтина альфа на 4-й неделе (разница составила 0,6 г/дл в группе эпоэтина альфа и -0,1 г/дл в группе дарбэпоэтина, $p<0,001$) и 12-й неделе (разница составила 0,6 г/дл в группе эпоэтина альфа и 0,1 г/дл в группе дарбэпоэтина альфа, $p=0,032$) терапии. Также были получены данные о том, что в группе эпоэтина альфа значительно реже требовалось проведение заместительной гемотрансфузионной терапии — 13,9 % в группе эпоэтина альфа и 22,5 % в группе дарбэпоэтина альфа, $p=0,026$.

Тем не менее, в последних систематических обзорах не было обнаружено однозначных данных, свидетельствующих о преимуществе в клинической эффективности эпоэтина альфа или дарбэпоэтина альфа при терапии анемии у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию. Так, в систематическом обзоре *Forbes C.A., et al.*, 2014 [7], в котором проводилось сравнение применения различных ЭСП для лечения анемии у онкологических больных, был сделан вывод о недостаточном количестве данных для проведения прямого сравнения между эпоэтином альфа и дарбэпоэтином альфа. В систематическом обзоре и мета-анализе *Crathorne L., et al.*, 2016 [8] также была

Таблица 2

Расчёт затрат на курс терапии ЭСП

Название ЛП	МНН	Форма выпуска	Кол-во единиц в упаковке	Путь введения	Режим дозирования	Стоимость 1 единицы, руб.	Стоимость курса терапии, руб.
Эральфон*	Эпоэтин альфа	12 000 МЕ	1	подкожно	3 раз в нед	4 719	123 165,9
Аранесп*	Дарбэпоэтин альфа	500 мкг	1	подкожно	1 раз в 3 нед	54 876,8	160 971,85

Таблица 3

Частота развития побочных эффектов, % [14, 15]

МНН	Тромбоэмболические явления	Артериальная гипертензия	Миалгия
Эпоэтин альфа	8,1	27,7	10
Дарбэпоэтин альфа	8	31	20

Таблица 4

Сопутствующие затраты на терапию анемии у онкологических больных

Затраты	Тариф	Стоимость, руб.*	Эпоэтин альфа		Дарбэпоэтин альфа	
			Частота за период лечения [10]	Итого на курс, руб.	Частота за период лечения [10]	Итого на курс, руб.
Проведение заместительной гемотрансфузии	Апластическая анемия (негематологический стационар), №64050	11 473,37	13,90 %	1 595	22,50 %	2 581,51
Мониторинг терапии	Приём врача-гематолога лечебно-диагностический, первичный, амб., №1081	153,08	6,7	1 025,6	8,1	1 240

Примечание: * — Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе ОМС города Москвы на 2017 год

Таблица 5

Затраты на лечение побочных эффектов

Побочный эффект	Тариф	Стоимость, руб.	Стоимость лечения побочных эффектов, руб.	
			Эпоэтин альфа	Дарбэпоэтин альфа
Тромбо-эмболические явления	Тромбоз и эмболия аорты и других артерий. Аневризма, №72010	70 515,2*	5 711,7	5 641,2
Артериальная гипертензия	Приём врача-терапевта лечебно-диагностический, первичный, амб., №1001	108,22**	83,3	93,2
	Консультация врача-кардиолога, №1702	192,56**		
Миалгия	Приём врача-невролога лечебно-диагностический, первичный, амб., №1301	111,7**	27,6	55,2
	Консультация врача-ревматолога, №1713	164,46**		
		Итого, руб.	5 822,6	5 789,6

Примечания: Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2016 год; * — Приложение №8.1 к Тарифному соглашению на 2017 год от 29.12.2016 г.; ** — Приложение №6 к Тарифному соглашению на 2017 год от 29.12.2016 г.; ПЭ — побочный эффект.

продемонстрирована клиническая эффективность применения ЭСП при лечении анемии у онкологических больных без выделения наиболее эффективной стратегии терапии.

В проспективном, мультицентровом, открытом исследовании *Gabrilove J.L., et al., 2001* [9] проводилась оценка эффективности и безопасности применения различных режимов дозирования эпоэтина альфа — 40 000 МЕ 1 раз в неделю и 12 000 МЕ 3 раза в неделю. Исследование проводилось на 3012, авторами был сделан вывод о том, что применение эпоэтина альфа по своей эффективности и безопасности равнозначно в исследуемых дозировках.

Таким образом на основании проведённого обзора литературы были сделаны выводы о равной клинической эффективности и безопасности применения:

- эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю и дарбэпоэтина альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 недели,
- эпоэтина альфа 12 000 МЕ 3 раза в неделю и 40 000 МЕ 1 раз в неделю.

Проведённый клинико-экономический анализ показал преимущество применения эпоэтина альфа (табл. 6).

Таблица 6

Клинико-экономический анализ применения различных ЭСП у онкологического пациента с анемией

Показатель	Эральфон (эпоэтин альфа)	Аранесп (дарбэпоэтин альфа)
Затраты на ЛП, руб.	123 165,9	160 971,85
Затраты на проведение заместительной гемотрансфузии, руб.	1 594,8	2 581,5
Затраты на мониторинг терапии, руб.	1 025,6	1 240,0
Затраты на лечение ПЭ, руб.	5 822,7	5 789,7
Итого, руб.	131 609	170 583,00
Экономия, руб.	38 974,00	

Примечания: ЛП — лекарственный препарат, ПЭ — побочный эффект.

Как видно из таблицы, у пациентов, получающих Эральфон, меньше затраты на курс ЭСП, проведение заместительной гемотрансфузии и мониторинг терапии.

Общие затраты на терапию одного онкологического пациента с анемией также меньше при применении Эральфона — 131 609 руб. по сравнению Аранеспом — 170 583,00 руб., экономия составила 38 974,00 руб. (-23 %) из расчёта на курс терапии одного пациента.

Анализ чувствительности показал, что модель сохраняет свою устойчивость, демонстрируя преимущество применения эпоэтина альфа, при изменении цены на оба лекарственных препарата в сторону как увеличения, так и уменьшения. Также модель демон-

стрирует устойчивость в условиях реальной клинической практики на территории РФ, оценённой в ходе опроса экспертов.

Обсуждение

В 2015 году в РФ было выявлено около 590 тыс. случаев первичных злокачественных новообразований, прирост данного показателя по сравнению с 2014 годом составил 4 % [19]. У 40 % пациентов с солидными опухолями развивается анемия, которая как оказывает значительное влияние на состояние самого пациента, так и несет экономическую нагрузку в связи с увеличением стоимости его лечения.

В настоящем исследовании было проведено сравнение применения биологического аналога эпоэтина альфа отечественного производства Эральфон® и дарбэпоэтина альфа Аранесп®.

Результаты проведённого анализа эффективности и безопасности показали, что есть данные, свидетельствующие о большей скорости прироста уровня гемоглобина у пациентов, получающих эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю по сравнению с дарбэпоэтином альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 недели. Однако в последних систематических обзорах была показана равная клиническая эффективность и сравнимая безопасность применения эпоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа при терапии анемии у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию. Также были сделаны выводы о равной клинической эффективности и безопасности применения эпоэтина альфа 12 000 МЕ 3 раза в неделю и 40 000 МЕ 1 раз в неделю.

Собранные данные по реальной практике ведения онкологических пациентов с анемией в РФ показали, что с учётом необходимости корректировки получаемой дозы в зависимости от ответа на терапию применение ЭСП с коротким периодом действия (Эральфон® 12 000 МЕ 3 раза в неделю) является с клинической точки зрения более удобным, так как позволяет добиться максимального эффекта с развитием минимального количества побочных эффектов. При этом общие затраты на терапию одного онкологического пациента с анемией меньше при применении эпоэтина альфа (Эральфон®).

Таким образом, в результате клинико-экономического анализа было продемонстрировано, что применение препарата эпоэтина альфа отечественного производства Эральфон® в качестве терапии анемии у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию, в условиях реальной клинической практики на территории РФ является экономически более оправданным подходом к организации лекарственной помощи онкологическим пациентам с анемией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Исследование выполнено при поддержке фармацевтической компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

Участие авторов. Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Крысанов И.С. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крысанов Иван Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN-код: 1290-4976

к. ф. н., заведующий кафедрой фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

Крысанова Вера Сергеевна

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN-код: 6433-2420

н. с. научно-клинического отдела ГБУ «НПЦ КИОМТ ДЗМ», аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Ермакова Виктория Юрьевна

SPIN-код: 8039-3069

к. ф. н., доцент кафедры общей химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Krysanov Ivan

Corresponding author

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN-code: 1290-4976

PhD, head of the department of pharmacy Medical Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Food Production»

Krysanova Vera

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN-code: 6433-2420

Researcher State Budgetary Institution of Moscow City «Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment scientific-research Centre of Moscow Department of Healthcare» PhD student I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of Russia

Ermakova Viktoria

SPIN-code: 8039-3069

PhD, assistant professor I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of Russia

Литература / References

1. Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Ларионова В.Б. и др. *Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии*. — М.: АБВ-пресс, 2017. — С. 11. [Snegovoi AV, Kononenko IB, Larionova VB et al. *Protokoly klinicheskikh rekomendatsii podderzhivayushchei terapii v onkologii*. — M.: ABV-press, 2017:11 (In Russ).]
2. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee, P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European journal of cancer*, 2004;40(15):2293—2306;
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2017 Version 1.2018;
4. Федеральный закон от 05.04.2013 г. № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» [Federal'nyi zakon ot 05.04.2013 № 44-FZ «O kontraktnoi sisteme v sfere zakupok tovarov, rabot, uslug dlya obespecheniya gosudarstvennykh i munitsipal'nykh nuzhd» (In Russ).]
5. Приказ Министерства экономического развития РФ от 25.03.2014г. № 155 «Об условиях допуска товаров, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных» [Prikaz Ministerstva ekonomicheskogo razvitiya RF ot 25.03.2014 № 155 «Ob usloviyakh dopuska tovarov, proiskhodyashchikh iz inostrannykh gosudarstv, dlya

tselei osushchestvleniya zakupok tovarov, rabot, uslug dlya obespecheniya gosudarstvennykh i munitsipal'nykh» (In Russ).]

6. Постановление Правительства Российской Федерации от 05.02.2015г. № 102 «Об ограничениях и условиях допуска отдельных видов медицинских изделий, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд» [Postanovlenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 05.02.2015 № 102 «Ob ogranicheniyakh i usloviyakh dopuska otdel'nykh vidov meditsinskikh izdelii, proiskhodyashchikh iz inostrannykh gosudarstv, dlya tselei osushchestvleniya zakupok dlya obespecheniya gosudarstvennykh i munitsipal'nykh nuzhd» (In Russ).]

7. Forbes CA, Worthy G, Harker J, Kleijnen, J, Kutikova L, Zelek L, & Van Belle, S. Dose efficiency of erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review. *Clinical therapeutics*, 2014, 36(4), 594-610.

8. Crathorne L, Huxley N, Haasova M, Snowsill T, Jones-Hughes T, Hoyle M, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating cancer treatment-induced anaemia (including review of technology appraisal no. 142): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2016;20(13).

9. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *Journal of Clinical Oncology*, 2001, 19(11), 2875—2882.

10. Pashos CL, Larholt K, Fraser KA, et al. Outcomes of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients with chemotherapy-induced anemia. *Supportive Care in Cancer*, 2012; 20(1):159—165.

11. Steensma, DP, Dakhil SR, Novotny PJ, et al. A randomized comparison of once weekly epoetin alfa to extended schedule epoetin or darbepoetin in chemotherapy-associated anemia. *American journal of hematology*, 2015, 90(10), 877—881.

12. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. Издание 3-е, дополненное, с приложениями. М.: НЬЮДИАМЕД; 2008, 226-229 [Vorob'ev PA, Avksekn'eva MV, Borisenko OV, et al. Kliniko-ekonomicheskii analiz. Izdanie 3-e, dopolnennoe, s prilozheniyami. M.: N°YuDIAMED; 2008: 226-229 (In Russ)];

13. Постановление Правительства Москвы от 24 февраля 2010 г. №163-ПП «Об установлении торговых надбавок к ценам на лекарственные средства, включенные в перечень ЖНВ/ЛП» [Postanovlenie Pravitel'stva Moskvy ot 24 February 2010 №163-PP «Ob ustanovlenii torgovykh nadbavok k tsenam na lekarstvennyye sredstva, vkluchennyye v perechen' ZhNVLP» (In Russ).]

14. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата Аранесп®. Государственный реестр лекарственных средств. [Ofitsial'naya instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata Aranesp®. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv (In Russ)] Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=00daf100-b00d-408c-a537-1ee3001ef467&t= Ссылка активна на: 24.10.2017 г.

15. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата Эральфон®. Государственный реестр лекарственных средств [Ofitsial'naya instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata Eralfon®. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv (In Russ).] Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5d1f22a1-e2cf-47f3-908e-5c8e9ee4aa12&t= Ссылка активна на: 24.10.2017 г.

16. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год от 29.12.2016 г., Московский

городской фонд обязательного медицинского страхования [Tarifnoe soglasenie na oplatu meditsinskoi pomoshchi, okazyvaemoi po territorial'noi programme obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya goroda Moskvy na 2017 29.12.2016, Moskovskii gorodskoi fond obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya (In Russ).]

17. Приложение № 6 к Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год от 29.12.2016 год, Московский городской фонд обязательного медицинского страхования [Prilozhenie № 6 k Tarifnomu soglasheniyu na oplatu meditsinskoi pomoshchi, okazyvaemoi po territorial'noi programme obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya goroda Moskvy na 2017 29.12.2016, Moskovskii gorodskoi fond obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya (In Russ).]

18. Приложение № 8.1 к Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год от 29.12.2016 год, Московский городской фонд обязательного медицинского страхования [Prilozhenie № 8.1 k Tarifnomu soglasheniyu na oplatu meditsinskoi pomoshchi, okazyvaemoi po territorial'noi programme obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya goroda Moskvy na 2017 29.12.2016, Moskovskii gorodskoi fond obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya (In Russ)]

19. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России — 2017. С. 250 [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii — 2017: 250 (In Russ).]

Эральфон®

эпоэтин альфа

Эра новой жизни!



Препарат рекомбинантного эритропоэтина человека
Средство для профилактики и лечения анемии:

- Онкология
- Гематология

Фармакоэкономический анализ применения препаратов ботулинического токсина типа А для лечения спастичности верхней конечности у взрослых пациентов

Белоусов Д.Ю.¹, Чеберда А.Е.¹, Байкова А.Н.²

¹ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

² — ООО «Ипсен», Москва

Резюме. *Актуальность.* Одной из важных проблем реабилитации пациентов, перенёсших инсульт (либо другое очаговое поражение головного мозга, например в результате черепно-мозговой травмы (ЧМТ)), является повышенный мышечный тонус (спастичность), которая в свою очередь приводит к нарушениям подвижности и формированию патологических паттернов (зачастую болезненных). В случаях, когда данное поражение вовлекает верхние конечности, снижение работоспособности, способности к самообслуживанию, а также общего качества жизни пациента становятся особенно существенными. Препараты ботулинического токсина типа А (БТА) — первая линия терапии для данных нарушений. На настоящий момент появились данные о том, что между препаратами этой группы есть значимые отличия в отношении длительности сохранения эффекта после проведённой инъекционной сессии. Фармакоэкономическое влияние этого свойства в контексте терапии спастичности в исходе инсульта или ЧМТ в условиях Российской Федерации (РФ) до настоящего времени не было изучено. В свете существенной значимости этого показателя как с позиции интересов пациента, так и с позиции системы здравоохранения представляется интересным провести исследование фармакоэкономического влияния данной особенности препаратов. *Цель.* Целью данного исследования является проведение оценки фармакоэкономических характеристик терапии спастичности верхней конечности с использованием препарата абоботулотоксин А (Диспорт®) в сравнении с терапией данной патологии с помощью препаратов инкоботулотоксин А (Ксеомин), онаботулотоксин А (Ботокс®) и Релатокс®. *Методология.* Анализ проводился с позиции государственной системы здравоохранения РФ в рамках программы госгарантии (ПГГ) бесплатного оказания медицинской помощи. Для нужд анализа была построена Марковская модель, на основании результатов моделирования в дальнейшем были выполнены следующие виды анализа: анализ «затраты-эффективность» (СЕА), анализ «влияния на бюджет» (ВИА), анализ чувствительности. Модель учитывала присущие исследуемым препаратам особенности длительности действия (периода компенсации, в течение которого не требуется введение препарата БТА). Также учитывалась вероятность прекращения лечения по любой причине, что включало как серьёзные нежелательные явления (СНЯ), так и другие возможные обстоятельства. При анализе учитывались прямые медицинские затраты, связанные непосредственно с терапией спастичности. Также была учтена возможность оптимизации дозирования препарата Ботокс за счёт использования упаковок различной величины. Горизонт моделирования составил 1 год (что связано с динамикой выбывания пациентов на основании доступных данных). Эта величина горизонта моделирования достаточна для того, чтобы в полной мере отразить влияние бремени заболевания на бюджет государства в целом и на систему обязательного медицинского страхования (ОМС). Число пациентов в каждой симулируемой группе для нужд анализа «затраты-эффективность» составило 1 000 человек, для нужд анализа «влияния на бюджет» численность пациентов рассчитывалась на основании эпидемиологических данных о распространённости острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и ЧМТ в г. Москве. *Результаты.* Стоимость терапии 1 000 пациентов на протяжении года для препарата абоботулотоксин А (Диспорт) оказалась наименьшей и составила 58 947 570 рублей. Для остальных препаратов этот показатель составил 94 954 468 руб., 92 049 480 руб. и 97 143 620 для онаботулотоксина А (Ботокс®), инкоботулотоксина А (Ксеомин) и препарата Релатокс соответственно. В ходе анализа эффективности затрат препарат Диспорт продемонстрировал наименьший показатель эффективности затрат, а следовательно, обладает фармакоэкономическим преимуществом. Показатели эффективности затрат составили 316 752 руб. для Диспорта и 641 584 руб., 619 028 руб., 656 376 руб. для Ботокса, Ксеомина и Релатокса соответственно. В процентном выражении преимущество Диспорта в рамках анализа «затраты-эффективность» составило 48,8 %. Далее был выполнен анализ «влияния на бюджет», в ходе которого Диспорт как препарат, показавший преимущество в рамках анализ «затраты-эффективность», сравнивался с препаратом Ксеомин. Анализ показал, что переход 25 % пациентов с Ксеомина на Диспорт (при численности анализируемой группы, равной 2 557 пациентам) позволяет обеспечить снижение бюджетного бремени на 11,7 % (что составляет более 23 млн рублей). Выполненные анализы чувствительности подтвердили устойчивость модели к изменениям цен на исследуемые препараты и изменению ряда допущений, связанных с прекращением лечения и с дозировкой препарата Ботокс.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют, что препарат Диспорт® обладает фармакоэкономическим преимуществом при терапии спастичности верхней конечности у взрослых пациентов при очаговых поражениях головного мозга в условиях системы здравоохранения РФ.

Ключевые слова: фармакоэкономика; анализ затраты-эффективность; анализ влияния на бюджет; абоботулотоксин А; инкоботулотоксин А; онаботулотоксин А; спастичность, постинсультная спастичность, верхняя конечность

Для цитирования:

Белосов Д.Ю., Чеберда А.Е., Байкова А.Н. Фармакоэкономический анализ применения препаратов ботулинического токсина типа А для лечения спастичности верхней конечности у взрослых пациентов // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №4. — С.14—24. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10055.

Pharmacoeconomic analysis of botulinum toxins as treatment for treatment of adult upper limb spasticity

Belousov D.Yu.¹, Cheberda A.E.¹, Baikova A.N.²

¹ — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Moscow

² — LLC Ipsen Russia, Moscow

Abstract. Relevance. A major problem for rehabilitating patients after a stroke, other major cerebrovascular events or trauma (such as traumatic brain injury (TBI)) is increased muscle tone (spasticity) which in turn causes impairments of mobility and formation of pathological postures (which are often painful). In cases when it affects upper limb, the decrease in employment ability, capacity for self-service and overall quality of life of the patient becomes exceptionally pronounced. Botulinum toxin type A preparations (BTA) are first-line drug therapy for this type of disorder. Data indicating that different BTA-based drugs have differences in terms of compensation period (period during which the patient does not require re-administration of botulinum toxin) has become available. The pharmacoeconomic effect of this property within context of treating upper limb spasticity in the Russian healthcare system has not yet been investigated. Given the importance of compensation period both for patient well-being and for the burden upon the healthcare system, performing this pharmacoeconomic analysis represents significant interest. **Aim.** To assess the respective pharmacoeconomic performances of different botulinum toxin preparations as treatments for upper limb spasticity, specifically onabotulinumtoxin A (Botox®), incobotulinumtoxin A (Xeomin®), abobotulinumtoxin A (Dysport®) as well as Relatox®, a Russian botulinum toxin. **Methodology.** The analysis was performed from the perspective of Russian healthcare system in context of government guarantee program for provision of free medical aid. A Markov model was constructed to carry out this analysis. The following forms of analysis were performed based on modeling results: cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, and several sensitivity analyses to assess model's robustness to a number of assumptions as well as price fluctuations. Model accounted for differences between botulinum toxins in terms of compensation period in context of upper limb spasticity, as well as probability of treatment discontinuation for all causes which included severe adverse events and all other possible discontinuation circumstances. Analysis accounted for direct medical costs associated with botulinum toxin administration. The opportunity to optimize Botox use through utilization of differently sized vials was accounted for. Modelling horizon was set at one year (due to the way patient treatment discontinuation obtained from literature sources). This modeling horizon was sufficient to account for the disease's burden upon the healthcare system. The number of patients in each simulated group for cost-effectiveness analysis was set at 1 000 patients, the number of patients for budget impact analysis was estimated based on epidemiological data for Moscow city. **Result.** The costs per 1 000 within the scope of one year were lowest for abobotulinumtoxin A (Dysport®) and amounted to 58 947 570 rubles. Other drugs had total costs amounting to 94 954 468 rub., 92 049 480 rub, and 97 143 620 rub for onabotulinumtoxin A (Botox®), incobotulinumtoxin A (Xeomin®) and Relatox® respectively. During cost-effectiveness analysis Dysport demonstrated lowest cost-effectiveness ratio and thus is pharmacoeconomically superior. Cost-effectiveness ratio were 316 752 rub for Dysport, 641 584 rub., 619 028 rub., 656 376 rub. for Botox, Xeomin and Relatox respectively. The Dysport superiority within cost-effectiveness amounted to 48.8 %. During budget impact analysis, Dysport as the drug with superior CEA results was compared to Xeomin. Analysis indicated that moving 25 % of patients from Xeomin to Dysport results in 11.7 % reduction of budget burden (which amounts to more than 23 million rubles when epidemiological data for Moscow city is used). Several sensitivity analysis were carried out and confirmed model robustness to price fluctuations of drugs involved up to 25 % as well as alterations of a number of underlying assumptions related to treatment discontinuation curve parameters and Botox dosing regimens. **Conclusion.** These results indicate that Dysport has pharmacoeconomic advantages when used for treatment of adult upper limb spasticity resulting from stroke and traumatic brain injury within the context of the Russian healthcare system.

Keywords: onabotulinumtoxin A; incobotulinumtoxin A; abobotulinumtoxin A; botulinum; toxin; upper limb; pharmacoeconomics; spasticity; cost-effectiveness analysis; budget impact analysis

For citations:

Belousov DYu, Cheberda AE., Baikova A.N. Pharmacoeconomic analysis of botulinum toxins as treatment for treatment of adult upper limb spasticity. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;4:14—24. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10055.

Введение

Одной из важных проблем реабилитации пациентов, перенесших инсульт (либо другое очаговое поражение головного мозга, например в результате черепно-мозговой травмы (ЧМТ)), является повышенный мышечный тонус (спастичность), которая в свою очередь приводит к нарушениям подвижности и формированию патологических паттернов (зачастую болезненных) [8]. В случаях, когда данное поражение вовлекает верхние конечности, снижение работоспособности, способности к самообслуживанию, а также общего качества жизни пациента становятся особенно существенными [14, 12, 21].

В Российской Федерации в 2017 году было зарегистрировано более 411 тысяч случаев острого нарушения мозгового кровообращения (включая инфаркт мозга, внутримозговое кровоизлияние и инсульты, не уточнённые как кровоизлияние или инфаркт) [28]. Доля пациентов, у которых в исходе поражения головного мозга произойдёт развитие спастичности, по разным данным, составляет от 19 до 38 % [19, 22], что указывает на существенную социальную и экономическую значимость этой проблемы.

Применение ботулинического токсина типа А (БТА) является терапией первой линии для лечения постинсультной спастичности [1, 5, 6, 9] и при совместном использовании других способов терапии и реабилитации позволяет добиться улучшения долгосрочных исходов [1, 7, 9, 12, 21]. Имеющиеся данные клинических исследований указывают, что применение БТА приводит к улучшению активной функции верхней конечности (следует заметить, что непосредственные доказательства улучшения активной функции имеются только в отношении абоботулотоксина, для остальных препаратов БТА наличие действия на активную функцию проистекает из данного результата логически на основании сходства результатов в отношении других конечных точек и сходства механизма действия, однако вопрос требует дальнейшего изучения) и субъективного функционального состояния верхней конечности [1, 7, 9].

На данный момент, на рынке имеются 4 препарата ботулинического токсина: онаботулотоксин А (Ботокс®), инкоботулотоксин А (Ксеомин), абоботулотоксин А (Диспорт®) а также препарат российского производства Релатокс® (данные инструкции и имеющихся клинических исследований указывают на его эквивалентность препарату Ботокс® как в отношении равно-эффективной дозы, так и в отношении безопасности и терапевтического профиля) [30, 35]). Хотя, по данным исследований, препараты сопоставимы по эффективности и безопасности на 4-й неделе после инъекции [15], на настоящий момент уже имеются клинические исследования, указывающие

на то, что эти препараты различаются в отношении длительности действия, то есть периода сохранения эффекта сверх стандартного 12-ти недельного интервала [10, 20, 34]. Хотя уже проводились фармакоэкономические исследования БТА в контексте лечения спастичности [26], они не учитывают упомянутых выше различий в частоте возникновения потребности в повторном проведении терапии. В российской практике на данный момент фармакоэкономические исследования, посвящённые влиянию этой особенности на экономические показатели препаратов БТА, имеются в отношении других спастических поражений (таких как блефароспазм) [25]. Влияние на фармакоэкономические показатели препаратов БТА в контексте терапии спастичности верхней конечности, развивающегося в исходе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также ЧМТ в условиях РФ остается малоизученным и стало предметом настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Оценить фармакоэкономические характеристики терапии спастичности верхней конечности с использованием препарата абоботулотоксин А (Диспорт®) в сравнении с терапией данной патологии с помощью препаратов инкоботулотоксин А (Ксеомин), онаботулотоксин А (Ботокс®) и Релатокс®.

Провести информационный поиск результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке эффективности и безопасности применения препаратов ботулотоксина для лечения постинсультной спастичности.

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

Методология исследования

Настоящее исследование выполнялось в соответствии с действующим Отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования. Общие положения» ОСТ 91500.14.0001- 2002 [29] и Методическими рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата [27]. В исследовании была использована следующая методологическая схема: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат; определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа «затраты-эффективность» (CEA), анализа чувствительности; анализа «влияния на бюджет» (BIA) 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 спастичностью верхней конечности в исходе острого нарушения мозгового кровообращения. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «botox», «botulinum-toxin», «xeomin», «spasticity», «stroke», «dystonia», «dysport» и другие.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения препаратов сравнения для лечения постинсультной спастичности, а также спастичности в результате ЧМТ («Внутричерепное и другое внутричерепное кровоизлияние»).

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

Целевой популяцией были пациенты старше 18 лет со спастичностью верхней конечности, которая возникла в результате ОНМК или ЧМТ (диагнозы «Инфаркт мозга», «Инсульт, не уточнённый как инфаркт или инсульт» и «Внутричерепное и иное внутричерепное кровоизлияние» в контексте Статистических материалов МЗ РФ [28]).

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 программы госгарантии (ПГГ) бесплатного оказания медицинской помощи.

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

Временной горизонт. Исследование охватывает период назначения альтернативных схем терапии в течение 1 года. Величина горизонта определялась динамикой выбывания пациентов, установленной на основании *Gracies et al.* [7]. Данная величина горизонта моделирования достаточна для полного отражения влияния бремени заболевания на бюджет государства в целом и на систему обязательного медицинского страхования (ОМС).

Исследуемые препараты. Препаратами сравнения выступали:

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

- Релатокс® (БТА Российского производства, дозировка и эффективность которого, по данным инструкции и имеющихся клинических исследований [35, 30], аналогичны таковым препарата Ботокс®).

Режим дозирования препаратов ботулотоксина был установлен на основании данных клинических исследований и инструкций по медицинскому применению, при этом в базовом сценарии были также использованы данные зарубежных инструкций, для того чтобы обеспечить унификацию учёта количества мышц, вовлечённых в патологический паттерн и процесс терапии с помощью БТА [30—33].

В базовом сценарии дозировка препаратов составила на 1 терапевтическую сессию:

- онаботулотоксин А (Ботокс®) — 400 ЕД;
- инкоботулотоксин А (Ксеомин) — 400 ЕД;
- Релатокс® — 400 ЕД;
- аботулотоксин А (Диспорт®) — 1000 ЕД.

Для того, чтобы изучить влияние этого допущения на результаты моделирования, был проведён анализ чувствительности, в рамках которого расчёт дозы осуществлялся только на основании российских инструкций, что означало снижение числа мышц (только мышцы запястья и пальцев), в которые могли быть произведены инъекции и, следовательно, снижение дозы, для некоторых из сравниваемых препаратов (препарат Ботокс). Подробные результаты этого дополнительного анализа приведены в разделе «Дополнительный анализ чувствительности: использование только российской инструкции для препарата Ботокс®».

Источники данных о сравнительной клинической эффективности и безопасности: мета-анализы и РКИ, посвящённые эффективности и безопасности сравниваемых форм терапии постинсультной спастичности.

Критерии клинической эффективности и безопасности. На данный момент уже имеются данные о разнице продолжительности действия, в течение которого пациент не нуждается в повторном проведении терапии (периода компенсации) для различных препаратов БТА в контексте терапии спастичности верхней конечности [10, 11]. Этот показатель обладает большой значимостью для пациентов [2, 3, 13] и влияет на величину нагрузки на систему здравоохранения (частоту возникновения потребности в повторном лечении), а следовательно, может быть отнесён значимым клиническим точкам [35]. Ввиду вышеприведённых причин продолжительность периода компенсации была выбрана в качестве критерия клинической эффективности.

Значение величины данного периода для различных препаратов приведено в табл. 1.

Таблица 1

Продолжительность периода компенсации, в днях

абоботулотоксин А	186,1
онаботулотоксин А	148,0
инкоботулотоксин А	148,7

Существующие клинические исследования [5—7] и систематический обзор CADTH [18] указывают, что на настоящий момент (при условии соблюдения режима дозирования [15] и правил введения препарата) нет данных, указывающих на различие между сравниваемыми препаратами в отношении безопасности.

Эффективность и безопасность препарата Релатокс® считалась равной таковой препарата Ботокс®, ввиду того что имеющееся клиническое исследование не показало существенных различий с препаратом Ботокс® [34].

Серьёзные нежелательные явления и иные причины, по которым пациенты могут прекратить лечение, моделировались на основании кривой выбывания, сконструированной на основании данных *Gracies et al.* [7]. При этом влияние данной кривой было проанализировано в дополнительном анализе чувствительности (предполагавшем создание более «агрессивной» кривой, обеспечивающей более быстрое выбывание, а также анализ без выбывания).

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты. В исследовании использовались стоимости препаратов, полученные из ИС «Курсор» (использовались средние аукционные цены за 2018 год) [23]. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Цены на препараты сравнения

Ботокс®, упаковка 200 ЕД	20 126 руб.
Ботокс®, упаковка 100 ЕД	11 697 руб.
Диспорт®, упаковка 500 ЕД	16 239 руб.
Ксеомин, 3 упаковки 100 ЕД (х3)	29 390 руб.
Релатокс®, упаковка 100 ЕД	10 295 руб.

Параметры использования ресурсов здравоохранения. В анализе учитывалась только прямые затраты, связанные с использованием сравниваемых препаратов, поскольку при условии равной безопасности терапевтических альтернатив затраты на введение препаратов и мониторинг в пределах одной терапевтической сессии будут равны и не окажут влияния на результаты моделирования (влияние будет оказывать лишь число терапевтических сессий, на которое влияет продолжительность периода компенсации).

Обзор клинико-экономической модели. Для того, чтобы адекватно отразить влияние динамики прекращения пациентами лечения (на основании *Gracies et al.* [7]) и частоты возникновения потребности в проведении повторного лечения (на основании данных исследования ULIS-III [10, 11]), была использована Марковская модель. Разработка модели была осуществлена в соответствии с существующей практикой построения биологических и медицинских математических моделей [16]. Длина цикла была установлена равной одному дню, так как это упрощает использование данных ULIS-III [10], более того, использование коротких циклов уменьшает влияние коррекции полуциклов на качество полученного результата [11, 16, 17]. Горизонт моделирования составил 1 год, что было связано с динамикой прекращения пациентами лечения (в связи с развитием СНЯ и любыми другими причинами).

Обобщённое представление модели приведено на рис. 1.

Модель автоматически учитывала возможность оптимизации расходования препарата Ботокс® с помощью использования упаковок различного объёма. Численность симулируемой группы составила 1 000 пациентов для каждого из препаратов.

В качестве состояния накопления (т. е. состояния, из которого невозможен переход в другие состояния) выступало прекращение лечения по любой причине.

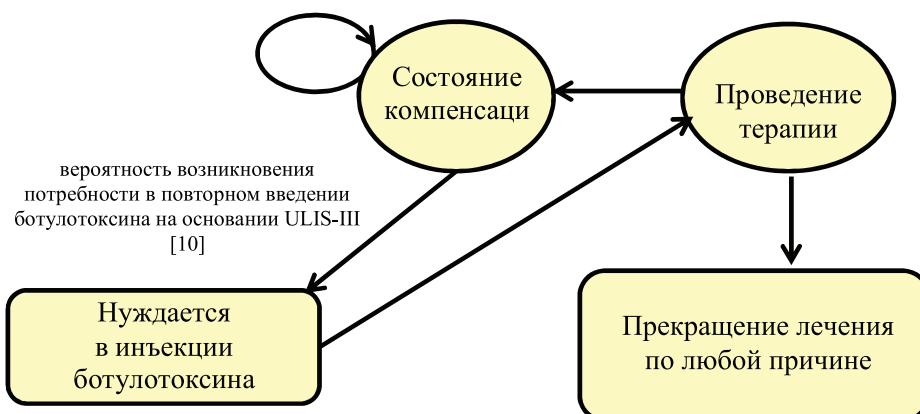


Рис. 1. Обобщённое представление Марковской модели

Ключевые допущения модели / ограничения исследования

- На основании доступных данных считалось, что препарат Релатокс аналогичен препарату Ботокс® (однако, следует заметить, что объём сведений относительно клинических свойств препарата Релатокс сравнительно невелик).
- При возможности реализации всей терапевтической сессии для препарата Ботокс® только с помощью более крупной (200 ЕД) упаковки сессия будет осуществлена именно с использованием данного объёма. Упаковки Ботокс® 100 ЕД используются, если требуемая дозировка не позволяет реализовать всю терапевтическую сессию с помощью упаковок 200 ЕД без остатка (что позволяет обеспечить экономию препарата Ботокс®).

На основании результатов моделирования были проведены следующие виды анализов:

Анализ «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis, CEA). Для каждой из симулируемых групп был проведён расчёт показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio, CER). Коэффициент CER выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности.

Демонстрирующим превосходство считалась терапевтическая альтернатива, обладающая наименьшим показателем CER, рассчитанным по следующей формуле [24]:

$$CER = DC \div Ef$$

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

Анализ «влияния на бюджет» (budget impact analysis, BIA) был проведён на примере эпидемиологических данных о заболеваемости ОНМК и ЧМТ в городе Москва (9 132 случая включая пациентов с диагнозами «Инфаркт мозга», «Инсульт, не уточнённый как кровоизлияние или инфаркт» и «Внутричерепное и иное внутричерепное кровоизлияние») [28]. В качестве частоты развития спастичности использовалось значение 28 % [19, 22]. Таким образом, численность пациентов для нужд анализа «влияния на бюджет» составила 2 557 человек.

BIA проводилось путём построения двух аналитических сценариев. В базовом сценарии предполагалось, что сравнению подлежат два препарата ботулотоксина с наилучшими показателями CER, при этом доля каждого 50 % (допущение связано с тем, что имеющиеся данные не позволяют выделить распределение долей препаратов именно в контексте лечения спастичности верхней конечности). Во втором сценарии

сравнивались те же самые препараты, но при этом доля того из них, у которого был самый лучший результат по CER увеличивалась на 25 %, а доля другого препарата, соответственно, снижалась на 25 %.

Далее проводилось сравнение полной суммы затрат на препараты сравнения в этих двух сценариях.

$$BIA = \Sigma c1 - \Sigma c2$$

где: BIA — разница между двумя сценариями, отражающая то, как влияет на бюджетное бремя переход части пациентов на Диспорт (препарат, показавший наилучший результат в ходе анализа «затраты-эффективность»). Отрицательное значение указывает на возникновение экономии в сценарии перехода; $\Sigma c1$ — величина затрат в сценарии перехода на Диспорт; $\Sigma c2$ — величина затрат в базовом сценарии.

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

После этого также проводился однофакторный анализ чувствительности с вариацией цены остальных препаратов (инкоботулотоксин А и онаботулотоксин А) путём последовательного уменьшения цены на -25 % с шагом в 1 %.

Дисконтирование ввиду того, что горизонт моделирования не превышал 1 год, дисконтирование не проводилось.

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2018 г. Окончательные данные выражены в коэффициентах эффективности затрат и экономии бюджета. Все расчёты произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

Результаты исследования

Стоимость препаратов сравнения. На основании вышеприведённых цен на препараты сравнения был проведён расчёт прямых затрат на сравниваемые терапевтические альтернативы на 1 терапевтическую сессию и на весь период в пределах горизонта моделирования (1 год).

Показатели затрат на лечение сравниваемыми препаратами БТА приведены в табл. 3.

Как видно из приведённых в таблице 3 данных, применение препарата Диспорт® сопряжено с существенно меньшей величиной прямых затрат.

Анализ «затраты-эффективность». После этого был проведён анализ «затраты-эффективность», в ходе которого были рассчитаны показатели CER всех препаратов сравнения. Результаты анализа приведены в табл. 4.

В ходе анализа «затраты-эффективность» было установлено, что препарат Диспорт® обладает наименьшим показателем CER, а следовательно, наименьшей стоимостью дня в состоянии компенсации, что указывает на фармакоэкономическое превосходство этого препарата.

Второе место в рамках анализа «затраты-эффективность» занял препарат Ксеомин, поэтому препарат Ксеомин был использован в качестве референта при оценке процентного выражения степени превосходства препарата Диспорт® в анализе «затраты-эффективность», а также в качестве препарата сравнения в рамках анализа «влияния на бюджет».

Анализ «влияния на бюджет». В ходе проведения анализа «влияния на бюджет» по описанной выше методологии был проанализирован сценарий перехода пациентов с препарата Ксеомин на препарат Диспорт®, в сравнении со сценарием, где доля пациентов составляла 50 % для каждого из препаратов. Результаты приведены в табл. 5.

Анализ «влияния на бюджет» показывает, что переход 25 % пациентов с препарата Ксеомин на препарат Диспорт® (при условии равенства исходных распределений долей препаратов) позволяет добиться экономии бюджетных средств в 11,7 %, что в контексте эпидемиологии ОНМК и ЧМТ в городе Москва означает экономию 23 миллионов рублей.

Анализ чувствительности. Однофакторный анализ чувствительности, выполненный путём повышения цены на препарат **абоботулотоксин А** до достижения значения в +25 % (с повторным выполнением анализов «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет» после повышения цены) подтвердил устойчивость модели к колебаниям цены на **абоботулотоксин А до 25 % включительно**.

После этого также проводился однофакторный анализ чувствительности с вариацией цены остальных препаратов (инкоботулотоксин А и онаботулотоксин А) путём последовательного уменьшения цены на -25 % с шагом в 1 % с последующим перерасчётом результатов анализов «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет».

В результате было установлено, что полученные в ходе исследования результаты устойчивы как к

увеличению цены на препарат Диспорт® (до +25 % включительно), так и к снижению цены на препараты Ботокс®, Ксеомин и Релатокс® (до -25 % включительно).

Показатели анализов «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет», полученные в ходе данного анализа, приведены в табл. 6 и 7.

Дополнительный анализ чувствительности: использование альтернативных кривых прекращения лечения. Для оценки возможного влияния динамики прекращения лечения на результаты моделирования, был проведён анализ на основании альтернативной кривой с большей интенсивностью выбывания пациентов (при этом горизонт моделирования сократился до 345 дней ввиду интенсивного прекращения лечения пациентами) и вариантом модели без выбывания.

Для каждого из вариантов был повторно проведён анализ «затраты-эффективность», результаты представлены в табл. 8 и 9.

Дополнительный анализ чувствительности: использование только российской инструкции для препарата Ботокс®. Для оценки влияния принятого решения использовать полный объём известных клинических показаний для препарата Ботокс® (с целью обеспечения максимальной сопоставимости) был проведён дополнительный анализ чувствительности, при котором расчёт показателя эффективности затрат (CER) был осуществлён при допущении, что Ботокс® назначается только по показаниям и в дозировке, описанных в российской инструкции (что привело к снижению дозы препарата Ботокс® до 240 ЕД).

Результаты приведены в табл. 10.

Как видно из приведённых выше результатов, хотя изменение допущений относительно групп мышц, в отношении которых может применяться препарат Ботокс®, приводит к существенному снижению дозы, используемой для расчётов, и улучшению фармакоэкономических показателей препарата Ботокс® в ходе анализа «затраты-эффективность», изменения не носят принципиальный характер — фармакоэкономическое преимущество препарата Диспорт® сохраняется.

Таблица 3

Затраты на терапию сравниваемыми препаратами

Препарат	Количество флаконов на 1 терапевтическую сессию, уп.	Стоимость 1 терапевтической сессии на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 года на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 терапевтической сессии на всю группу, руб.	Стоимость 1 года на всю группу, руб.
Ботокс 100 ЕД	0	40 252	94 954	40 252 000	94 954 468
Ботокс 200 ЕД	2				
Ксеомин 100 ЕД	4	39 187	92 049	39 186 667	92 049 480
Диспорт 500 ЕД	2	32 478	58 948	32 478 000	58 947 570
Релатокс 100 ЕД	4	41 180	97 144	41 180 000	97 143 620

Таблица 4

Анализ «затраты-эффективность» (CEA)

Показатели	Ботокс®	Диспорт®	Ксеомин	Релатокс®
Затраты, руб.	94 954 468	58 947 570	92 049 480	97 143 620
Эффективность (продолжительность периода компенсации), дни	148	186,1	148,7	148
CER, руб.	641 584	316 752	619 028	656 376
Степень превосходства в рамках анализа «затраты-эффективность» по сравнению со вторым местом		48,8 %		

Таблица 5

Анализ «влияния на бюджет» (BIA)

Число пациентов (в каждом из сценариев), чел.*	2557
Процент пациентов, перешедших на Диспорт® (сценарий перехода)	25 %
Расходы бюджета на препараты сравнения за 1 год в базовом сценарии, руб.	196 781 470
Расходы бюджета на препараты сравнения за 1 год в сценарии перехода на Диспорт®, руб.**	173 748 160
Разница, руб. (отрицательное значение указывает экономию при переходе на Диспорт®)	- 23 033 310 (-11,7 %)

Примечания: * — Ботокс и Релатокс не принимают участие в данном анализе ввиду недостаточно благоприятных для них результатов анализа CEA, ** — распределение препаратов в базовом сценарии принято за 50%/50% (допущение).

Таблица 6

Результаты анализов «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет» после повышения цены препарата Диспорт® (+ 25 %)

Показатели	Ботокс®	Диспорт®	Ксеомин	Релатокс®
CER, руб.	641 584	395 940	619 028	656 376
Степень превосходства в рамках анализа «затраты-эффективность» по сравнению со вторым местом		36 %		
Экономия бюджетных средств при переходе с Ксеомин на Диспорт® (в рамках ранее описанной методологии анализа «влияния на бюджет»), руб.	13 606 571 (6,3%)			

Таблица 7

Результаты анализов «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет» после понижения цены препаратов Ботокс®, Ксеомин и Релатокс® (- 25 %)

Показатели	Ботокс®	Диспорт®	Ксеомин	Релатокс®
CER, руб.	481 188	316 752	464 271	492 282
Степень превосходства в рамках анализа «затраты-эффективность» по сравнению со вторым местом		31,8 %		
Экономия бюджетных средств при переходе с Ксеомин на Диспорт® (в рамках ранее описанной методологии анализа «влияния на бюджет»)	7 848 243 (4,7 %)			

Таблица 8

Анализ «затраты-эффективность» (CEA) при допущении более интенсивного прекращения лечения пациентами

Показатели	Ботокс®	Диспорт®	Ксеомин	Релатокс®
Затраты, руб.	76 800 816	51 997 278	74 454 667	78 571 440
Эффективность (продолжительность периода компенсации), дни	148	186,1	148,7	148
CER, руб.	518 924	279 405	500 704	530 888
Степень превосходства в рамках анализа «затраты-эффективность» по сравнению со вторым местом		44,2 %		

Таблица 9

Анализ «затраты-эффективность» (СЕА) при допущении более интенсивного прекращения лечения пациентами при допущении отсутствия прекращения лечения пациентами

Показатели	Ботокс®	Диспорт®	Ксеомин	Релатокс®
Затраты, руб.	120 756 000	64 956 000	117 560 000	123 540 000
Эффективность (продолжительность периода компенсации), дни	148	186,1	148,7	148
CER, руб.	815 919	349 038	790 585	834 730
Степень превосходства в рамках анализа «затраты-эффективность» по сравнению со вторым местом		55,9 %		

Таблица 10

Анализ «затраты-эффективность» (СЕА) при допущении использования дозировки Ботокса®, равной 240 ЕД

Показатели	Ботокс®	Диспорт®	Ксеомин	Релатокс®
Затраты, руб.	75 070 457	58 947 570	92 049 480	97 143 620
Эффективность (продолжительность периода компенсации), дни	148	186,1	148,7	148
CER, руб.	507 233	316 752	619 028	656 376
Степень превосходства в рамках анализа «затраты-эффективность» по сравнению со вторым местом		48,8 %		

Выводы

Проведённое моделирование терапии постинсультной спастичности верхней конечности у взрослых пациентов показало, что:

- применение препарата Диспорт® сопряжено с наименьшей величиной прямых медицинских затрат;
- препарат Диспорт® в ходе анализа «затраты-эффективность» показал наименьший коэффициент эффективности затрат, а следовательно, обладает фармакоэкономическим преимуществом;
- проведённый анализ «влияния на бюджет» показал, что переход 25 % пациентов с препарата Ксеомин на препарат Диспорт® позволяет добиться экономии бюджетных средств в 11,7 %, что в контексте эпидемиологии ОНМК и ЧМТ в городе Москва означает экономию 23 миллионов рублей в год;

- проведённые анализы чувствительности указывают, что полученные результаты устойчивы как к повышению цены на препарат Диспорт®, так и к понижению цены препаратов Ботокс, Ксеомин, Релатокс.
- проведённые анализы чувствительности демонстрируют и тот факт, что полученные результаты устойчивы к изменению динамики прекращения лечения пациентами, а также существенному изменению дозировки препарата Ботокс® (при использовании других данных относительно доступных для терапии препаратом Ботокс® групп мышц).

Эти результаты демонстрируют, что препарат Диспорт® обладает фармакоэкономическим преимуществом при терапии спастичности верхней конечности при поражениях головного мозга в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Байкова А.Н. — проведение исследования, написание текста публикации, построение математической модели, проведение расчётов, редактирование текста публикации.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоусов Дмитрий Юрьевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

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

Чеберда Алексей Евгеньевич

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-код: 6912-3783

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

Байкова Анна Николаевна

медицинский советник компании ООО «Ипсен», Москва

Belousov Dmitry

Corresponding author

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-code: 6067-9067

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

Cheberda Alexey

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-code: 6912-3783

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

Baikova Anna

MD, Medical advisor LLC Ipsen, Russia, Moscow

Литература / References

- Ashford S, Fheodoroff K, Jacinto J, Turner-Stokes L. Common goal areas in the treatment of upper limb spasticity: a multicentre analysis. *Clinical Rehabilitation*. 2015;30(6):617–622. DOI: 10.1177/0269215515593391
- Barnes M, Kocer S, Fernandez MM, Balcaitene J, Fheodoroff K. An international survey of patients living with spasticity. *Disability and Rehabilitation*. 2017;39(14):1428–1434. DOI: 10.1080/09638288.2016.1198432
- Bensmail D, Hanschmann A, Wissel J. Satisfaction with botulinum toxin treatment in post-stroke spasticity: results from two cross-sectional surveys (patients and physicians). *Journal of Medical Economics*. 2014; 17(9):618–625. DOI: 10.3111/13696998.2014.925462
- Dong Y, Wu T, Hu X, Wang T. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2017;53:256–267.
- Fonfria E, Maignel J, Lezmi S, et al. The Expanding Therapeutic Utility of Botulinum Neurotoxins. *Toxins (Basel)*. 2018;10(5):208. DOI.org/10.3390/toxins10050208
- Ghasemi M, Salari M, Khorvash F, Shaygannejad V. A literature review on the efficacy and safety of botulinum toxin: an injection in post-stroke spasticity. *Int J Prev Med*. 2013;4(Suppl 2):S147–S158
- Gracies JM, O'Dell M, Vecchio M, et al. Effects of repeated abobotulinumtoxin A injections in upper limb spasticity. *Muscle Nerve* 2018;57(2):245–254
- Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve*. 2005;31:552–571
- Kinnear BZ, Lannin NA, Cusick A, Harvey LA, Rawicki B. Rehabilitation therapies after botulinum toxin-A injection to manage limb spasticity: a systematic review. *Phys Ther*. 2014;94:1569–1581.
- Lynne Turner-Stokes et al. Time to retreatment with botulinum toxin a in upper limb spasticity management: upper limb International spasticity (ulis)-iii study interim analysis, poster presented in Toxins. 16–19 January, 2019 Denmark, Copenhagen.
- Naimark DM, Kabboul NN, Krahn MD. The half-cycle correction revisited: redemption of a kludge. *Med Decis Making*. 2013;33(7):961–70. Epub 2013/09/21. DOI: 10.1177/0272989X13501558
- Poltawski L, Allison R, Briscoe S, et al. Assessing the impact of upper limb disability following stroke: a qualitative enquiry using internet-based personal accounts of stroke survivors. *Disability and Rehabilitation*. 2016;38(10):945–951. DOI:10.3109/09638288.2015.1068383.
- 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
- Rychlik R, Kreimendahl F, Schnur N, et al. Quality of life and costs of spasticity treatment in German stroke patients. *Health Economics Review*. 2016;6:27 DOI:10.1186/s13561-016-0107-5
- Scaglione F. Conversion ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in clinical practice. *Toxins*. 2016;8(3):65.
- Schwartz R. *Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods*. 2008. The MIT Press.
- Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making a practical guide. *Medical decision making*. 1993;13(4):322–38.
- Switching Botulinum Toxin A Products for Patients with Upper Limb Spasticity or Cervical Dystonia: A Review of Clinical Effectiveness. Ottawa: CADTH; 2018 Feb. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal).
- Tardieu G, Lacert P. Le tonus et ses troubles en Clinique. *Encyclopédie médico-chirurgicale*. 1977, Paris: Neurologie.
- 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.
- Turner-Stokes L, Ashford S, Jacinto J, et al. Impact of integrated upper limb spasticity management including botulinum toxin A on patient-centred goal attainment: rationale and protocol for an international prospective, longitudinal cohort study (ULIS-III). *BMJ Open*. 2016;6:e011157. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011157
- Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology*. 2013. 80(3 Suppl 2): p. S13–9.
- Аналитическая система БД «Курсор» 2017 г. [Аналитическая система БД «Курсор» 2017 г. (In Russ.)]. [Электронный ресурс]. URL: <http://cursor-is.ru/>
- Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований», — М.: 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ. [Belousov YuB, Belousov, DYU. Uchebnoe posobie «Osnovy farmakoeconomicheskikh issledovaniy». Moscow: 2000 g. Nacional'nyy fond sodejstviya nauchnym i klinicheskim issledovaniyam pri RGMU (In Russ.)]
- 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. — С. 14–23. [Zyryanov SK, Belousov DYU, Cheberda AE. Pharmacoeconomic analysis of Xeomin® for treatment patients with focal dystonia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2016;2:14–23. (In Russ.)]
- Куликов А.Ю., Угрехелидзе Д.Т. Фармакоэкономическое исследование применения препаратов ботулинического токсина при терапии постинсультной спастичности верхней конечности // *Фармакоэкономика: теория и практика*. — 2014. — Т.2. — №3. — С.28–37. [Kulikov AYU, Ugrehelidze DT. Farmakoeconomicheskoe issledovanie primeneniya preparatov botulinicheskogo toksina pri terapii postinsul'tnoy spastichnosti verhnjej konechnosti. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika*. 2014;2(3): 28–37. (In Russ.)]

27. Методические рекомендации ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. [Metodicheskie rekomendacii FGBU «CEKMP» Minzdrava Rossii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ekonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata. (In Russ).] [Электронный ресурс]. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-KE%60I-23.12.2016.pdf> (дата обращения: 08.11.2018)
28. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть III 2017, Москва. [Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii Departament monitoringa analiza i strategicheskogo razvitiya zdavoohraneniya, FGBU «Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohraneniya» Minzdrava Rossii, Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2017 godu. Statisticheskie materialy. CHast' III 2017, Moscow. (In Russ).]
29. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 г. № 163 вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002. [Otraslevoj standart «Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya». Prikaz Minzdrava RF ot 27.05.2002 g. № 163 vmeste s OST 91500.14.0001-2002. (In Russ).]
30. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. Инструкция по применению препарата Релатокс®. [Sajt Gosudarstvennogo reestra lekarstvennyh sredstv. Instrukciya po primeneniyu preparata Relatoks®. (In Russ).] [Электронный ресурс] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8847ed5f-1791-4458-92f5-e7a7c8aa7aa4&t= (дата обращения: 08.11.2018)
31. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. Инструкция по применению препарата Ботокс®. [Sajt Gosudarstvennogo reestra lekarstvennyh sredstv. Instrukciya po primeneniyu preparata Botoks®. (In Russ).] [Электронный ресурс] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=95e666db-bd29-474b-92a5-d9e06c115be5&t= (дата обращения: 08.11.2018)
32. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. Инструкция по применению препарата Ксеомин. [Sajt Gosudarstvennogo reestra lekarstvennyh sredstv. Instrukciya po primeneniyu preparata Kseomin. (In Russ).] [Электронный ресурс] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9e711a06-84e2-4dab-b68b-d653961ff91c&t= (дата обращения: 08.11.2018)
33. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. Инструкция по применению препарата Диспорт®. [Sajt Gosudarstvennogo reestra lekarstvennyh sredstv. Instrukciya po primeneniyu preparata Disport®. (In Russ).] [Электронный ресурс] URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c8a00875-6eb6-4d12-9784-72e2c5e75766&t= (дата обращения: 08.11.2018)
34. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение синдрома спастичности у взрослых пациентов с очаговыми поражениями центральной нервной системы», 2016. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii «Diagnostika i lechenie sindroma spastichnosti u vzroslyh pacientov s ochagovymi porazheniyami central'noj nervnoj sistemy», 2016. (In Russ).]
35. Хатькова СЕ, Костенко ЕВ, Похабов ДВ и др. Оценка безопасности и эффективности российского препарата ботулотоксина А Релатокс® в сравнении с Ботоксом® при спастичности руки после ишемического инсульта (мультицентровое рандомизированное исследование) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2017. — Т.9. — №1. — С.71—77. [Khatkova SE, Kostenko EV, Pokhobov DV, et al. Evaluation of the safety and efficacy of the Russian botulinum toxin-A relatox versus botox in treating arm and hand spasticity after ischemic stroke: A multicenter randomized trial. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(1):71—77. (In Russ).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-71-77>
36. Ягудина Р.И., Чибилуев В.А. Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях // *Фармакоэкономика*. — 2010. — №2. — С.12—18. [Yagudina RI, Chibulyaev VA. Clinical and Surrogate Endpoints Application in Pharmacoeconomic Researches. *Farmakoekonomika*. 2010;2:12—18. (In Russ).]

Обновленные результаты клинко-экономической оценки применения трастузумаба эмтазина у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы и метастатическим поражением головного мозга

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

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

² — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Резюме. Введение. Несмотря на то, что клинко-экономическая оценка трастузумаба эмтанзина при раке молочной железы проводится не впервые, новые данные об эффективности этого препарата и затратах, связанных с его применением, требуют проведения обновленного клинко-экономического анализа. *Цель:* провести обновленную оценку клинко-экономической целесообразности применения трастузумаба эмтазина у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга. *Материалы и методы.* Клинко-экономическая оценка была проведена с помощью анализа «затраты—эффективность», проверки результатов которого осуществляли с помощью анализа чувствительности, и анализа «влияния на бюджет». Учитывали прямые медицинские затраты и не прямые затраты (недополученный ВВП). *Результаты.* При горизонте моделирования 5 лет общие затраты при применении стратегии трастузумаб эмтанзин были выше затрат на лапатиниб+капецитабин, что обусловлено большей ОВ при использовании трастузумаба эмтанзина. CER для стратегий трастузумаба эмтанзин на 21 % ниже в сравнении с лапатиниб+капецитабин (2 099 940 руб./пац./год и 2 541 879 руб./пац./год, соответственно). *Выводы.* В группе пациентов с HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга трастузумаб эмтанзин является экономически обоснованной стратегией.

Ключевые слова: рак молочной железы; трастузумаб эмтанзин; анализ затраты—эффективность; фармакоэкономика; анализ влияния на бюджет

Для цитирования:

Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Обновленные результаты клинко-экономической оценки применения трастузумаба эмтазина у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы и метастатическим поражением головного мозга // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №4. — С.25—32. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10056.

An update of pharmacoeconomic analysis of trastuzumab emtanzine in patients with HER2+ breast cancer and central nervous system metastases

Kolbin A.S.^{1,2}, Kurylev A.A.¹, Balykina Y.E.², Poskurin M.A.²

¹ — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg

² — St. Petersburg State University, Saint-Petersburg

Abstract. *Introduction.* Regardless the pharmacoeconomic evaluation of trastuzumab emtanzine (T-DM-1) has been done before new data concerning T-DM1 effectiveness and also costs data require an update of pharmacoeconomic evaluation. *Aim.* To update pharmacoeconomic evaluation of T-DM1 in patients with HER2+ breast cancer (BC) and CNS metastases. *Materials and methods.* Cost-effectiveness analysis along with sensitivity analysis were performed. Direct medical costs and indirect costs (GDP loss) were accounted. *Results.* At 5 years modeling horizon total cost of trastuzumab emtanzine were higher comparing to lapatinib+capecitabine due to significantly higher overall survival (OS) observed in T-DM1 group. CER OS for T-DM1 was by 21% lower comparing to CER lapatinib+capecitabine (2 099 940 RUR/patient/year and 2 541 879 RUR/patient/year, consequently). *Conclusions.* The study showed T-DM1 is a cost-effective strategy in patient with HER2+ metastatic BC and CNS metastases.

Keywords: breast cancer; trastuzumab emtanzine; cost-effectiveness analysis; pharmacoeconomics; budget impact analysis

For citations:

Kolbin AS, Kurylev AA, Balykina YE, Poskurin MA. An update of pharmacoeconomic analysis of trastuzumab emtanzine in patients with HER2+ breast cancer and central nervous system metastases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;4: 25—32. (In Russ). DOI:10.24411/2588-0519-2018-10056.

Введение

Одной из важнейших характеристик, определяющих прогноз клинических исходов рака молочной железы является HER2-статус (мембранный белок семейства рецептора эпидермального фактора роста EGFR/ErbB) пациентки [1]. HER2-позитивный рак молочной железы (РМЖ) представляет собой молекулярный подтип, характеризующийся агрессивным биологическим течением и плохим прогнозом. В Российской Федерации (РФ) в 2017 г. впервые было выявлено 70 293 случаев РМЖ, из которых в 7,9 % случаев заболевание было диагностировано на последней стадии, характеризующейся наличием отдаленных метастазов [2]. Количество больных РМЖ с метастазами в головной мозг ежегодно увеличивается из-за улучшения системной терапии экстракраниального поражения. Частота выявления метастатического поражения головного мозга зависит от биологического подтипа РМЖ. При этом наиболее часто метастатическое поражение головного мозга регистрируют у больных с HER-2+ подтипом. По некоторым данным частота вовлечения головного мозга в метастатический процесс может достигать 49 % [3]. Для пациенток с мРМЖ и метастазами в головной мозг, предлеченных трастузумабом и лекарственными средствами (ЛС) из группы таксанов, показана лекарственная терапия, лидером в которой считают трастузумаб эмтазин [4–7].

В РФ ранее было выполнено несколько клинико-экономических исследований трастузумаб эмтазина [8–10], последнее из которых выполнено в 2017 г. [10].

Цель

В связи с необходимостью представления лицам, принимающим решения, актуальных данных о фармакоэкономической целесообразности использования ЛС, целью настоящего исследования стало обновление расчётов с использованием актуальных данных.

Методы

Методология клинико-экономического анализа описана ранее [10], были использованы российские и международные рекомендации и стандарты [11–13] с расчетом следующих показателей: CER (cost-effectiveness ratio — коэффициент эффективности затрат); ICERs (incremental cost-effectiveness ratios — инкрементальный коэффициент эффективности затрат).

Характеристика затрат и показателей эффективности. Стоимость лечения. Был составлен перечень затрат:

- 1) Прямые медицинские затраты: стоимость лекарственной терапии второй линии — затраты на ЛС: трастузумаб эмтазин и лапатиниб+капецитабин; стоимость курса лекарственной терапии, направленного на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением ЛС второй линии; стоимость терапии пациентов при прогрессировании после второй линии; стоимость проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики.
- 2) Непрямые затраты: недополученный внутренний валовой продукт (ВВП) ввиду смерти пациента до момента прекращения трудовой деятельности. Затраты на ЛС и медицинские услуги были оценены на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [14] и других источников [15, 16].

Эффективность лечения. В качестве критерия эффективности была взята действенность (efficacy), оцениваемая по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) и мета-анализов. В связи с этим был проведён систематический анализ литературных данных по применению трастузумаба эмтазина в качестве средств второй линии терапии мРМЖ с поражением головного мозга. Применяли критерии включения/исключения. Критерии включения в анализ: в анализ вошли рандомизированные многоцентровые клинические исследования по применению трастузумаба эмтазина и лапатиниб+капецитабин в качестве средств второй линии терапии мРМЖ с поражением головного мозга. Критерии исключения: в анализ не вошли исследования групп пациентов с мРМЖ и отсутствием метастазов в головном мозге. Согласно российским и международным рекомендациям у описанной группы пациентов в качестве лекарственных препаратов второй линии терапии применяются: трастузумаб эмтазин, трастузумаб+пертузумаб, комбинированная терапия лапатиниб+капецитабин [4–7]. В итоге удалось обнаружить одно прямое сравнительное исследование трастузумаба эмтазина и лапатиниб+капецитабин в группе пациенток, страдающих раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга [17]. В результате критерием эффективности было количество лет общей выживаемости (ОВ, годы).

Структура моделей. Фармакоэкономическая модель анализа решений построена таким образом, что в каждой из ветвей модели проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Затем для каждой из групп рассчитана стоимость лечения одного пациента. Модель начинали с выбора ЛС второй линии терапии, таких как трастузумаб эмтазин (Кадсила, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд) в дозе 3,6 мг/кг массы тела 1 раз в течение 21 дня; лапатиниб (Тайверб, Новартис Фарма АГ) в дозе 1 250 мг/сут + капецитабин в дозе 1 000 мг/м² два раза в сутки с 1-го по 14-й день каждого 21-го

цикла. Терапию продолжают до момента наступления смерти или прогрессирования заболевания (рис. 1). Далее пациенты входили в цикл Маркова, при прогрессировании заболевания терапию трастузумабом эмтазином и лапатиниб+капецитабин прекращали. Конечным состоянием цикла

Маркова считали летальный исход. Длительность цикла — 21 день, горизонт моделирования — 5 лет или до момента смерти всех пациентов моделируемой когорты. Схематическое представление модели 1 и цикла Маркова для модели 1 приведено на рис. 1 и 2.

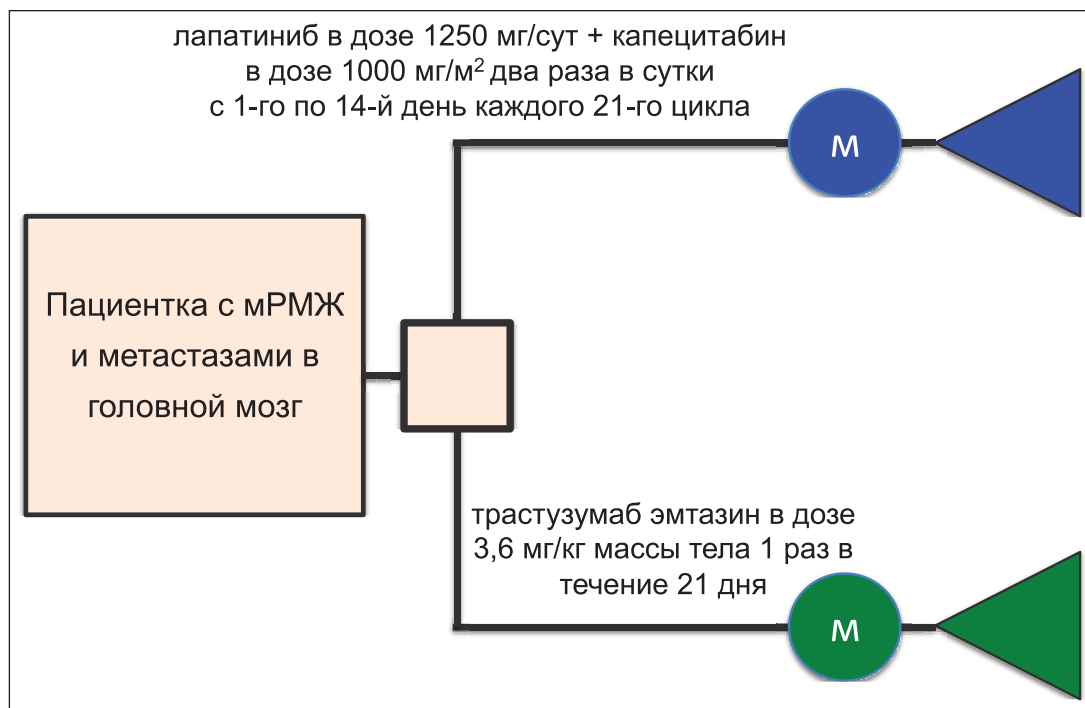
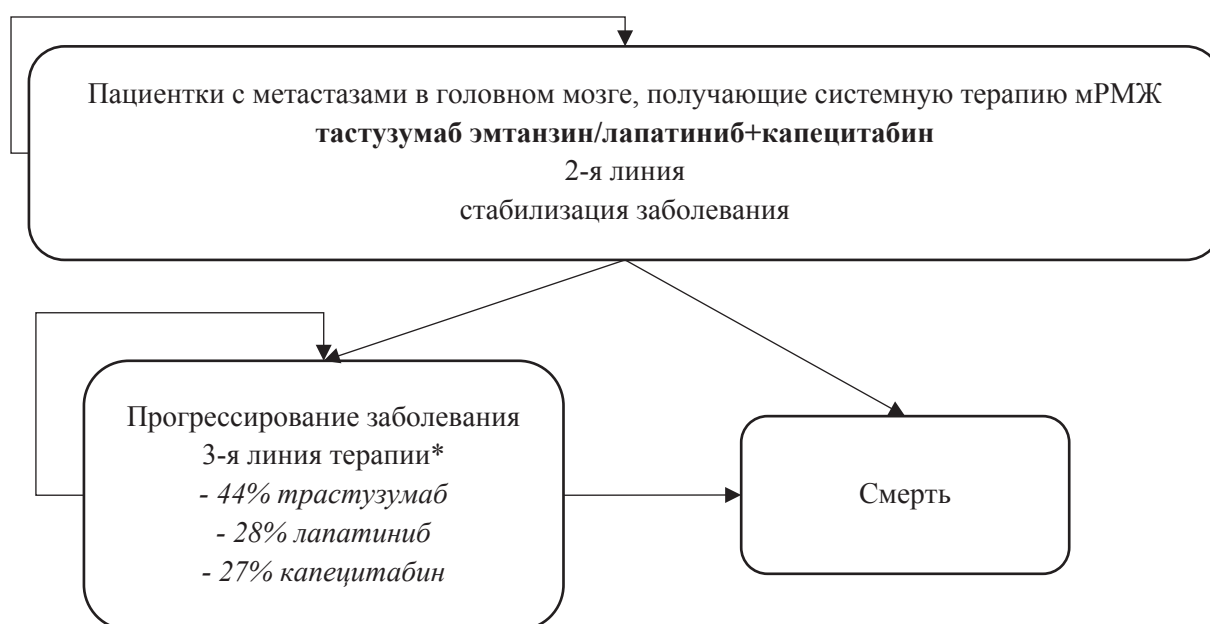


Рис.1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки применения трастузумаба эмтанзина в сравнении с лапатиниб+капецитабин

Примечание: мРМЖ — метастатический рак молочной железы; М — цикл Маркова.



*по данным MarConsult [18]

Рис. 2. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова

Примечание: мРМЖ — метастатический рак молочной железы.

Источники данных для математического моделирования

Оценка эффективности. Основываясь на данных анализов выживаемости по методу Каплан-Мейера, была построена таблица частот переходов в цикле Маркова. В результате ОВ, годы, для трастузумаб эмтазин и лапатиниб+капецитабин составила 26,8 и 12,9 соответственно. Стоимость лечения сравниваемыми ЛС приведены в табл. 1.

Терапия пациентов в период после прогрессирования. По данным экспертных оценок [18] у пациенток с мРМЖ и метастатическим поражением головного мозга при прогрессировании после второй линии терапии в третьей линии применяли: 44 % трастузумаб — 44 % случаев, лапатиниб — 28 % случаев, капецитабин — 27 % случаев. Частота применения гормональной терапии, а также ЛС группы таксанов, антрациклинов и винорелбина в настоящем исследовании не учитывали. В итоге стоимость 21-дневного цикла терапии пациентов после прогрессирования с учётом частоты применения различных ЛС составила: $69\,738,00 \times 0,44 + 88\,927,29 \times 0,28 + 9\,880,04 \times 0,27 = 58\,251,97$.

Нежелательные явления. При расчёте стоимости НЯ использовали следующие источники: количество случаев развития НЯ при наличии и отсутствии метастазов в головной мозг — из исследования EMILIA [17], исходя из которого было сделано допущение о том, что частота НЯ ≥ 3 -й степени у пациентов с наличием метастатического поражения головного мозга в группе лапатиниб+капецитабин составляет 63,3 %, а в группе трастузумаб эмтазин — 48,8 %. При расчётах стоимостей коррекции НЯ учитывали степени выраженности ≥ 3 , стоимость купирования НЯ была взята в соответствии с тарифами Генерального тарифного соглашения ОМС [16] по сходным клинико-статистическим группам (КСГ).

Стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований. В исследованиях тра-

стузумаб эмтазина оценку прогрессирования опухолевого процесса проводили в соответствии с критериями RECIST. Согласно этим критериям лабораторные и инструментальные исследования с целью оценки эффективности химиотерапевтического лечения проводят один раз в три месяца [19]. Таким образом, общая стоимость лабораторных и инструментальных методов обследования, проводимых модельному пациенту 1 раз в три месяца, составляет 5441,50 руб.

Непрямые затраты. Расчёт потерь ВВП страны в виду смерти до момента прекращения трудовой деятельности проводили исходя из данных о том, что доля работающих пенсионеров в РФ составляет 22,3 % от общего числа пенсионеров [20], а средняя продолжительность трудовой деятельности (трудового стажа) после назначения пенсии составляет 6,4 года, и подушевого ВВП в 2017 г. равного 627 331,30 руб. [20], по формуле:

$$S = (60 - A + 0,223 \times 6,4) \times 627\,331,30$$

где: S — недополученный подушевой ВВП за год;
 A — возраст (годы), в котором произошла смерть.

Средний возраст модельного пациента при этом принимали 57 лет. При расчёте непрямых затрат было сделано допущение о том, что только пациенты с ECOG — 0 не имеют ограничения трудоспособности, доля таких пациентов по данным Krop IE, et al. составила 60 % [17].

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

Таблица 1

Стоимость лечения трастузумабом эмтазином и лапатиниб+капецитабин

Режим терапии	МНН	Торговое наименование, форма выпуска	Цена (руб.) [14]*	Курсовая доза**	Стоимость цикла терапии (21 день) (руб.)
Трастузумаб эмтазин	Трастузумаб эмтазин	Кадсила, лиоф. 160 мг фл. 1	169 173,01	252 мг	274 898,64
		Кадсила, лиоф. 100 мг фл. 1	105 725,63		
Лапатиниб+капецитабин	Лапатиниб+капецитабин	Тайверб, таб. 250 мг №140	118 569,72	26 250 мг	88 927,29
		Кселода***, таб., 500 мг, 120 шт.	12 098,01	48 720 мг	9 880,04

Примечания: * — без учёта торговой надбавки и НДС; ** — из расчёта массы тела 70 кг, площади поверхности тела 1,74 м²; *** — в течение первых 14 дней 21-дневного цикла; МНН — международное непатентованное наименование.

Результаты

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

Как видно из данных, представленных на рис. 3, при горизонте моделирования 5 лет наибольшие затраты были при применении стратегии трастузумаб эмтанзин — 4 689 866,39 руб. Суммарные затраты при использовании комбинации лапатиниб+капецитабин были в 1,7 раза меньше и составили 2 732 519,99 руб. в расчёте на одного пациента. При этом наибольшая разница возникла вследствие различной стоимости

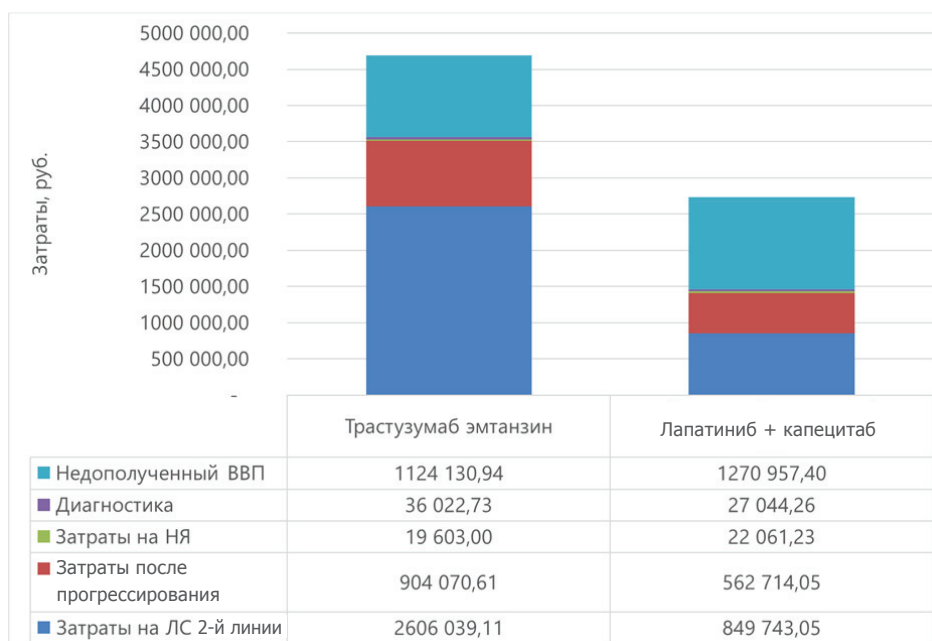


Рис. 3. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента при горизонте моделирования 3 года

Примечания: ВВП — валовый внутренний продукт; ЛС — лекарственное средство; НЯ — нежелательные явления.

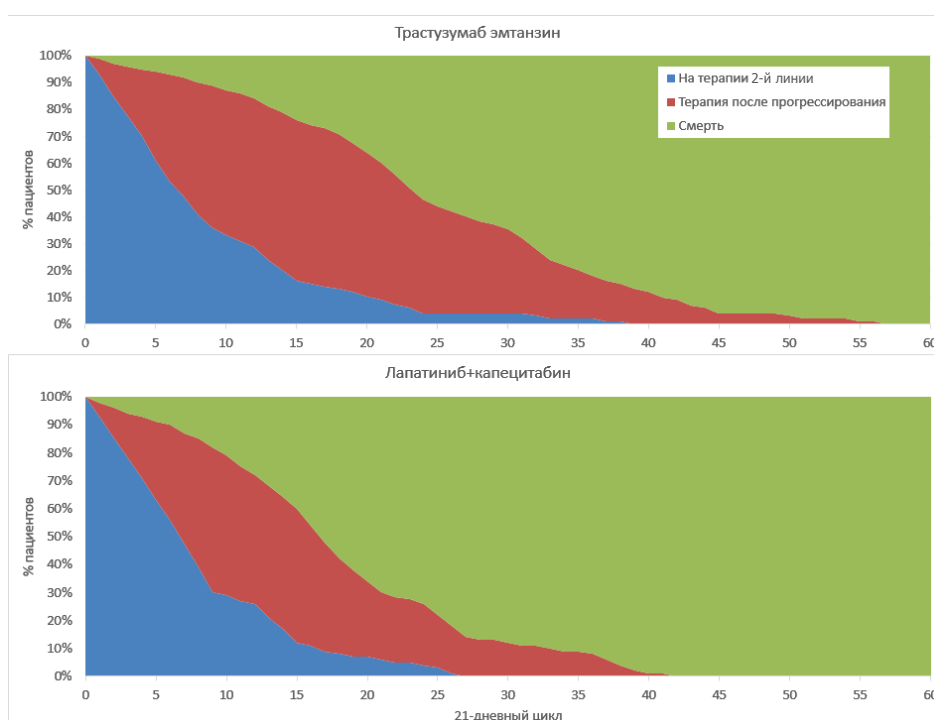


Рис. 4. Динамика состояний цикла Маркова на протяжении пяти лет в группах сравнения

курса ЛС 2-й линии терапии, а также затрат, возникших вследствие прогрессирования заболевания. В группе лечения препаратом трастузумаб эмтазин затраты на ЛС второй линии терапии составили 2 606 039,11 руб. в расчёте на одного пациента, при этом соответствующая сумма в группе использования комбинации лапатиниб+капецитабин была 849 743,05 руб. Следует отметить, что затраты в случае прогрессирования заболевания при использовании стратегии лапатиниб+капецитабин составили 562 714,05 руб., что в 1,6 раза ниже соответствующих затрат при стратегии трастузумаба эмтазин (904 070,61 руб.).

У пациентов с метастазами в ЦНС в группе T-DM1 реже отмечали НЯ 3-й степени и выше (48,8 и 63,3 %), серьёзные нежелательные явления (СНЯ) (18,6 и 26,5 %), нежелательные явления (НЯ), приведшие к отмене терапии (2,3 и 12,2 %), диарея любой степени (18,6 и 79,6 %) и ладонно-подошвенный синдром любой степени (2,3 и 46,9 %). Однако в группе T-DM1 отмечали более высокую частоту печёночной токсичности любой степени (25,6 и 14,3 %), тромбоцитопении любой степени (32,6 и 4,1 %) и кровотечений любой степени (27,9 и 12,2 %) [17].

В качестве критериев эффективности рассматривали ОВ (годы). Стратегия трастузумаба эмтазина обладала большей эффективностью: данная стратегия показала эффективность 2,23 года. Аналогичный показатель для стратегии комбинации лапатиниб+капецитабин был более чем в 2 раза ниже и составил лишь 1,08 года.

Была также рассмотрена графическая динамика состояний на протяжении периода моделирования (рис. 5).

Как видно из данных, представленных на рис. 4, на протяжении всего горизонта моделирования общая выживаемость и продолжительность терапии после прогрессирования в группе трастузумаба эмтазина были выше относительно стратегии сравнения лапатиниб+капецитабин.

Результаты анализа эффективности затраты представлены на рис. 5.

Как видно из данных, представленных на рис. 5, показатели CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность суммарных общих затрат на терапию одного пациента для стратегий трастузумаба эмтазина, были на 21 % ниже в сравнении с комбинацией лапатиниб+капецитабин (2 541 879 руб. и 2 099 940 руб. соответственно) (рис. 5).

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

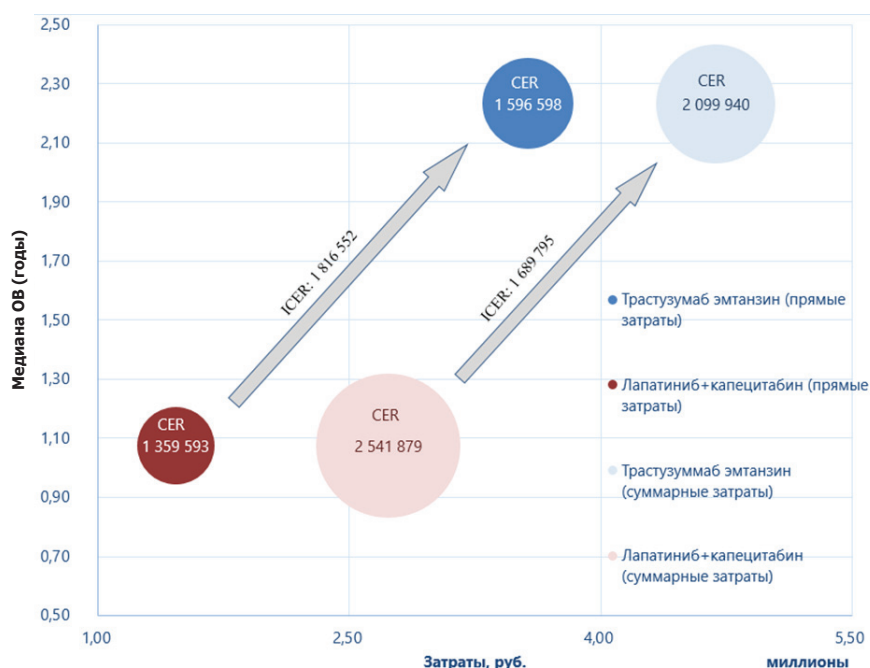


Рис. 5. Результаты анализа эффективности затрат

Примечания: ОВ — общая выживаемость; CER — cost-effectiveness ratio; ICER — incremental cost-effectiveness ratio

Обсуждение

Фармакоэкономический анализ ЛС трастузумаб эмтазин в российских экономических условиях проводили не впервые. Результаты обновленных расчётов, приведённые в настоящем исследовании, сопоставимы с данными, полученными ранее [10]. Обновленные расчёты подтверждают, что суммарные затраты на один год жизни при лечении трастузумабом эмтанзином ниже в сравнении с лапатиниб+капецитабин. При этом в настоящем исследовании моделировалась когорта пациенток в возрасте 57 лет, в группе более молодых пациенток экономическая целесообразность использования трастузумаба эмтанзина возрастает. Полученные в настоящем исследовании выводы отчасти соответствуют результатам Куликова А.Ю. и соавт. [9, 10], что определяется преимущественно временем (годом) выполнения фармакоэкономического исследования.

Выводы

1. Трастузумаб эмтанзин характеризуется большей эффективностью по критерию общая выживаемость в сравнении с лапатиниб+капецитабин.
2. В группе пациентов с неоперабельным местно-распространённым или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга коэффициент эффективности затрат, характеризующий суммарные общие затрат на терапию одного пациента для стратегий трастузумаба эм-

тазина, был на 21 % ниже в сравнении с комбинацией лапатиниб+капецитабин.

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

Ограничения исследования

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

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Колбин А.С., Курылев А.А. — проведение исследования, написание текста публикации; Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. — построение математической модели, проведение расчётов, редактирование текста публикации.

Конфликт интересов. Исследование выполнено при финансовой поддержки компании ЗАО «Рош – Москва».

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

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Курылёв Алексей Александрович

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Kolbin Alexey

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Kurylev Alexey

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

Candidate of Physico-mathematical sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg

Балыкина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Balykina Julia

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

Candidate of Physico-mathematical sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg

Proskurin Maksim

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-code: 7406-2352

assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Литература / References

1. Онкология: учебник с компакт-диск / под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 560 с. [*Onkologiya: uchebnik s kompakt-diskom / pod red. VI Chissova, SL Dar'yalo-voj. Moscow: GEOTAR-Media, 2007 (In Russ).*].
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой/ *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. илл. — 236 с. [Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoj. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gercena filial FGBU «NMIС radiologii» Minzdrava Rossii, 2018. (In Russ).].
3. Mueller V, et al. Brain metastases in Breast Cancer Network Germany (BMBC, GBG 79): Treatment patterns and clinical outcome of more than 1000 patients treated with brain metastases from breast cancer. JCO 2016; 34 (suppl. Abstr 2070)
4. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком молочной железы. [Associaciya onkologov Rossii. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bol'nyh rakom molochnoj zhelezy. (In Russ).]. Электронный ресурс: URL: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/24vz-rek.pdf>
5. Стенина М.Б., Владимиров Л.Ю., Гладков О.А., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы // *Злокачественные опухоли*. — 2015. — № 4, спецвыпуск. — С. 99—115. [Stenina MB, Vladimirova LYu, Gladkov OA, et al. Prakticheskie reko-mendacii po lekarstvennomu lecheniyu raka molochnoj zhelezy. *Zlokachestvennye opuholi*. 2015;4, specvypusk:99—115 (In Russ).].
6. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer. Version 2.2017 — April 26, 2017. Электронный ресурс. URL: www.nccn.org.
7. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast*. 2014;23(5):489—502.
8. Куликов А.Ю., Комаров И.А. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства кадсила (трастузумаб эмтанзин) в лечении рака молочной железы у больных с HER2+ формой заболевания // *Фармакоэкономика: теория и практика*. — 2015. — Т.3. — № 2. — С. 24—31. [Kulikov AYu, Komarov IA. Farmakoehkonomicheskij analiz lekarstvennogo sredstva kadsila (trastuzumab ehmtanzin) v lechenii raka molochnoj zhelezy u bol'nyh s HER2+ formoj zabolevaniya. *Farmakoehkonomika: teoriya i praktika*. 2015;3(2):24—31. (In Russ).].
9. Куликов А.Ю., Петровский А.В., Рыбченко Ю.В., Скрипник А.Р. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата лапатиниб при лечении рака молочной железы с HER2+ опухолевой экспрессией // *Фармакоэкономика: теория и практика*. — 2016. — № 1. — С. 53—61. [Kulikov AYu, Komarov IA. Farmakoehkonomicheskij analiz lekarstvennogo sredstva kadsila (trastuzumab ehmtanzin) v lechenii raka molochnoj zhelezy u bol'nyh s HER2+ formoj zabolevaniya. *Farmakoehkonomika: teoriya i praktika*. 2015;3(2):24—31 (In Russ).].
10. Колбин А.С., Курьлев А.А., Балыкина Ю.Е. и соавт. Клинико-экономическая оценка применения трастузумаб эмтазина в сравнении с комбинацией лапатиниб+капецитабин у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — № 2. — С. 4—11. [Kolbin AS, Kurylev AA, Balykina YE, et al. Pharmacoeconomic analysis of

trastuzumab emtanzine comparing to lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ breast cancer and central nervous system metastases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;2:4—11. (In Russ).].

11. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 56044-2014. Оценка медицинских технологий. Общие положения. Утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 11 июня 2014 г. N 568-ст. [Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii. GOST R 56044-2014. Ocenka medicinskih tekhnologij. Obshchie polozheniya. Utverzhden i vveden v dejstvie prikazom Federal'nogo agentstva po tekhnicheskemu regulirovaniyu i metrologii Rossijskoj Federacii ot 11 iyunya 2014 g. N 568-st. (In Russ).]. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200111499>

12. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 57525-2017. Клинико-экономические исследования. Общие требования. Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 июля 2017 г. N 655-ст. [Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii. GOST R 57525-2017. Kliniko-ehkonomicheskie issledovaniya. Obshchie trebovaniya. Utverzhden i vveden v dejstvie prikazom Federal'nogo agentstva po tekhnicheskemu regulirovaniyu i metrologii ot 6 iyulya 2017 g. N 655-st. (In Russ).]. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200146142>

13. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. Москва: Издательство ОКИ, 2013. — 42 с. ил. [Osnoynnye ponyatiya v ocenke medicinskih tekhnologij: metod. posobie. Pod.red. Kolbina AS, Zyryanova SK, Belousova DYU. Moscow: Izdatel'stvo OKI, 2013. (In Russ).].

14. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Gosudarstvennyj reestr predel'nyh otpusknyh cen (In Russ).]. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>

15. www.zakupki.gov.ru — Официальный сайт Российской Федерации для размещения информации о размещении заказов. 2016. [Oficial'nyj sajt Rossijskoj Federacii dlya razmeshcheniya informacii o raz-meshchenii zakazov. 2016. (In Russ).].

16. Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2018 г. г. Санкт-Петербург. Электронный ресурс. [General'noe tarifnoe soglasenie OMS na 2018 g. Sankt-Peterburg. (In Russ).]. URL: www.spboms.ru

17. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol*. 2015;26(1):113—9.

18. Отчет «Оценка пациентских потоков. Анализ текущей практики лечения и алгоритма назначений в сегменте HER2-положительного рака молочной железы». Выполнено MarConsult по заказу ЗАО «Рош-Москва», 2015 [Otchet «Ocenka patientskih potokov. Analiz tekushchej praktiki lecheniya i al-goritma naznachenij v segmente HER2-polozhitel'nogo raka molochnoj zhelezy». Vypolneno MarConsult po zakazu ZAO «Roche-Moscow», 2015. Russ).].

19. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205—16.

20. Федеральная служба государственной статистики. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Russ).]. Электронный ресурс: URL: <http://www.gks.ru>

Экономическое бремя болезни Помпе с поздним началом в Российской Федерации

Колбин А.С.¹, Вилум И.А.¹, Балыкина Ю.Е.², Проскурин М.А.², Карпов О.И.³

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

² — Санкт-Петербургский Государственный университет, Санкт-Петербург

³ — АО «Санофи Россия», Москва

Резюме: Болезнь Помпе (БП) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся при отсутствии эффективной ферментзаместительной терапии (ФЗТ) прогрессирующей мышечной слабостью, сердечно-лёгочной недостаточностью и другими жизнеугрожающими симптомами. Лечение БП представляется затратным, однако данных об экономическом бремени заболевания в Российской Федерации нет. Осуществлён анализ прямых (стоимость ФЗТ, лабораторных и инструментальных методов исследования, стоимость изделий медицинского назначения и др.) и непрямых (недополученный доход пациента в связи с временной нетрудоспособностью или родителя по уходу за ребенком, выплаты по инвалидности, недополучение внутреннего валового продукта и т. п.) расходов при БП с поздним началом. В случае манифестации БП в детском возрасте прямые медицинские затраты были на 11,4 %, а непрямые немедицинские — почти на 40 % ниже в случае применения алглюкозидазы альфа в сравнении со стандартной симптоматической терапией (ССТ) при горизонте моделирования в 1 год. В случае манифестации БП во взрослом возрасте стратегия применения алглюкозидазы альфа высокоэффективна, но более затратна — 44,1 млн руб./пациент — в сравнении со стандартной терапией. При этом расходы на купирование осложнений БП были меньше наполовину таковых при стандарте. Основные составляющие затрат в группе алглюкозидазы альфа — расходы на препарат, в то время как для пациентов, получающих ССТ, издержки вследствие развития терминальной стадии и последующей гибели больного, затраты на коррекцию осложнений заболевания. Патогенетическая терапия может быть расширена до 16,4 % за счёт ресурсосберегающих последствий применения алглюкозидазы альфа. С учётом рассчитанного социально-экономического бремени БП представляется целесообразным перевод финансирования её лечения на федеральный уровень.

Ключевые слова: болезнь Помпе; социально-экономическое бремя; алглюкозидаза альфа

Для цитирования:

Колбин А.С., Вилум И.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Карпов О.И. Экономическое бремя болезни Помпе с поздним началом в Российской Федерации // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №4. — С.33—43. DOI: 10.24411/25880519-2018-10057.

Social-economic burden of Pompe disease with late onset in the Russian Federation

Kolbin A.S.¹, Vilyum I.A.¹, Balykina Y.E.², Proskurin M.A.², Karpov O.I.³

¹ — First Saint-Petersburg State Pavlov Medical University, Saint-Petersburg

² — Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

³ — JSC «Sanofi Russia», Moscow

Abstract. Pompe disease (PD) — a rare disease with progressive muscles weakness, cardiac and pulmonary insufficiency and others vital life-threatening symptoms without enzyme replacement therapy (ERT). Treatment of PD is very expensive and data about social-economic burden of PD in the Russian Federation is absent yet. Analysis of direct costs (cost of ERT, laboratory and others tests, cost of medical devisees etc.) and non-direct costs (personal income losses due to temporary or permanent disability or necessity of care for a sick child, GDP losses etc.) have been calculated for PD with late onset. Direct medical cost in case of alglucosidase alfa use was less on 11.4 % vs standard therapy for PD onset in childhood as well as non-direct non-medical cost on above 40 % less for one year horizon of modelling. Alglucosidase alfa has high efficacy for PD treatment for patients with late onset treatment in adult age, but more costly vs standard therapy — 44.1 mln. RUR / patient / year. Expenditures for PD complications were in 2 times less in case of alglucosidase alfa usage. Cornerstone of expenditures in alglucosidase alfa group are cost of ERT, in the same time in standard treatment group — cost of PD complications, treatment of terminal phase and death. ERT could be extended to 16.4 % due to resource-saving effects of the use of alglucosidase alfa. Calculated socio-economic burden of PD has shown that, it seems appropriate to transfer funding for its treatment to the Federal level.

Keywords: Pompe disease; social-economic burden; alglucosidase alfa

For citation:

Kolbin AS, Vilyum IA, Balykina YE, Proskurin MA, Karpov OI. Social-economic burden of Pompe disease with late onset in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;4:33—43. (In Russ) DOI:10.24411/25880519-2018-10057.

Введение

Болезнь Помпе (БП), также широко известная как гликогеноз II типа, относят к редким полисистемным наследственным болезням накопления, связанным с дефицитом фермента кислой мальтазы (кислой альфа-глюкозидазы (КАГ)) в лизосомах [1]. БП передается по аутосомно-рецессивному типу наследования. Дефицит энзима приводит к накоплению гликогена в лизосомах, образующих крупные вакуоли. Самые большие изменения наблюдаются в сердечной и скелетной мышцах, прогрессирует мышечная слабость, развивается сердечная и дыхательная недостаточность и другие жизнеугрожающие процессы [2]. Точная распространенность БП в мире неизвестна. По данным разных авторов, частота встречаемости болезни в зависимости от страны и этнической принадлежности варьирует в диапазоне от 1:40 000 до 1:300 000, в итоге считается, что частота БП составляет 1:40 000 [3]. В Российской Федерации (РФ), по данным Всероссийского общества редких (орфанных) заболеваний, диагностировано около 30 пациентов с болезнью Помпе. В литературе описаны отдельные клинические случаи в различных регионах, при этом диагностика пациентов с БП сложна [4, 5]. В среднем время постановки диагноза БП у лиц старшей возрастной группы составляет от 7 до 10 лет [6].

Разработка и включение в стандарты лечения БП ферментозаместительной терапии (ФЗТ) позволили снизить смертность, уменьшить выраженность клинических проявлений и улучшить качество жизни больных [7]. Доступная в настоящее время ФЗТ α -1,4-глюкозидазой доказала свою высокую клиническую эффективность [8]. Однако поздняя постановка диагноза не позволяет в полной мере её достичь. Именно поэтому в последнее время внимание сконцентрировано на своевременной диагностике, что должно позволить обеспечить максимальное количество пациентов, страдающих этим редким заболеванием, жизненно важной патогенетической ФЗТ.

Выделяют два варианта БП в зависимости от времени манифестации [9]:

1. Младенческая БП (МБП) с началом проявления симптоматики в период новорожденности или младенческом возрасте приводит к смертельному исходу в течение первого года жизни без ФЗТ.
2. БП с поздним началом (БППН) развивается в любом возрасте старше первого года жизни, характеризуется более «мягкими» клиническими проявлениями и течением, отсутствием полиорганной патологии и поздними осложнениями со стороны дыхательной системы в результате слабости мышц диафрагмы и межреберной мускулатуры.

В России БП предложена к включению в Перечень орфанных заболеваний [10]. Единственным лекар-

ственным препаратом (ЛП) для патогенетической терапии является алглюкозидаза альфа (международное непатентованное название (МНН)), которым пациенты с БП обеспечиваются по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии, что зачастую требует заключения федеральной медицинской организации, либо решения судебных органов. По данным отчёта IMS, в 2017 г. алглюкозидаза альфа закупалась в 10 регионах, в 2018 г. — в 9 регионах РФ [11].

Таким образом, отсутствие алглюкозидазы альфа в Перечне ЖВНЛП (Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов) и Программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи отражается на доступности жизненно необходимой терапии для таких больных. Для актуализации вопроса обеспечения больных с БП разного возраста патогенетической терапией алглюкозидазой альфа целесообразно провести оценку клинико-экономических аспектов использования ЛП в условиях системы российского здравоохранения у одной из наиболее сложных категорий пациентов, не имеющих альтернативных терапевтических опций.

Методология

Основным используемым видом анализа выбран метод оценки социально-экономического бремени (СЭБ) для пациентов с БП. При определении СЭБ использовали эпидемиологический подход, основанный на заболеваемости, когда рассматривают последствия, связанные с новыми случаями заболеваний, и измеряют издержки всех зарегистрированных в рассматриваемом году случаев от момента возникновения случаев и до их завершения. Предпосылками послужили: необходимость оценки прямых и непрямых затрат; экономические последствия в виде издержек общества, государства. Для методологической схемы настоящего исследования использованы публикации по СЭБ [12, 13]. Дополнительный анализ динамики величины СЭБ при расширении применения алглюкозидазы альфа в целевой популяции позволял оценить экономические последствия применения ФЗТ для общества в целом.

Изучаемая популяция включала пациентов с БП со следующими вариантами течения:

- БППН с манифестацией в детском возрасте (БППН детский возраст);
- БППН с манифестацией во взрослом возрасте (БППН взрослые).

Перечень прямых затрат (ПЗ):

- стоимость ЛП, стоимость дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования в рамках диагностики БП;

- стоимость применения различных видов медицинской помощи вследствие развития неотложных состояний и осложнений естественного течения основного заболевания;
- стоимость изделий медицинского назначения для поддержания жизнедеятельности и ухода за больными с прогрессированием основы заболевания (кресла-каталки, трости, аппарат неинвазивной искусственной вентиляции лёгких (НИВЛ) и т. п.).

В качестве косвенных (непрямых) затрат рассматривали:

- недополученный доход пациента в связи с временной нетрудоспособностью для пациентов без инвалидности (взрослые), или недополученный доход одного из родителей пациента в связи с нетрудоспособностью из-за болезни ребёнка;
- затраты фонда социального страхования на выплату пособия из-за нетрудоспособности для пациентов без инвалидности / с инвалидностью, затраты фонда социального страхования на выплату пособия родителю из-за болезни ребёнка, включая инвалидность;
- определение недополученной выгоды в виде недополученного валового регионального продукта (ВРП) — недополученный доход пациента (или его опекуна) или родителя в связи с временной нетрудоспособностью по причине болезни ребёнка.

Затраты на лечение были оценены на основании данных «ФАРМИНДЕКС — Российский Фармацевтический Портал» [14], Государственного реестра предельных отпускных цен [http://grls.rosminzdrav.ru], Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [15], Генерального тарифного соглашения (ГТС) [16] и других источников [17].

Основываясь на описании течения заболевания и применения методов ССТ и клинических исследованиях с применением алглюкозидазы альфа, в качестве показателя эффективности принята общая выживаемость. Для выявления данных для построения модели был проведён систематический анализ литературы по ключевым словам: lysosomal storage disorder, glycogen storage disease type II, Pompe disease, alglucosidase alfa, enzyme replacement therapy,

cost-effectiveness, randomized placebo-controlled trial, cost-of-illness studies, economic impact of disease, cost of illness methodology, budget impact analysis.

Модель пациента — пациенты с БППН разного возраста манифестации

Клинико-экономическую оценку начинали с выбора терапевтического подхода для ведения пациентов с БППН:

- алглюкозидаза альфа, 20 мг/кг 1 раз в 2 недели [18];
- стандартная симптоматическая терапия (ССТ).

Стоимость ведения пациентов рассчитывали на 12 месяцев. Для каждого терапевтического подхода разработан базовый перечень затрат, включающий стоимость оказания медицинской помощи с учётом вероятности развития осложнений заболевания или развития нежелательных явлений (НЯ), стоимость прогрессирования и развития сердечно-лёгочной патологии, затраты на реабилитационные мероприятия, сопутствующую терапию, стоимость изделий медицинского назначения (кресла-каталки, трости, аппарат неинвазивной искусственной вентиляции лёгких (НИВЛ) и т. п.). Дополнительно рассчитывались непрямые затраты.

Стоимость базового ведения пациентов в течение 12 месяцев на алглюкозидазе альфа включала: стоимость ЛП и помощи для его введения, стоимость комплексного обследования в условиях стационара [19], стоимость реабилитационных мероприятий и поддерживающей терапии.

Расчёт стоимости ФЗТ представлен в табл. 1, для детей он выполнен в соответствии со средним возрастом манифестации болезни и постановки диагноза в 6 лет [20]. Стоимость препарата Майозайм (МНН: алглюкозидаза альфа) предоставлена компанией-производителем (Представительство АО «Санофи», Джензайм Европа Б.В.).

Стоимость смоделирована на основании тарифа «Оказание помощи, наблюдение и краткосрочное лечение соматических больных (пострадавших) на койке краткосрочного пребывания» [16] — 10 024,50 руб., длительность госпитализации 3 дня для пациентов детского возраста, для взрослых пациентов — «Оказание помощи, наблюдение и краткосрочное лечение неврологических больных (пострадавших) на койке краткосрочного пребывания» — 6 504,30 руб.,

Таблица 1

Расчёт стоимости лекарственных препаратов

Группа пациентов	Масса тела, кг [21]	Дозовый режим	Стоимость алглюкозидазы альфа (1 мг/руб.)	Стоимость терапии (руб./месяц/пациент)	Стоимость терапии (руб./год/пациент)
БППН детский возраст	20,5	20 мг/кг каждые недели	1029,67	844 329,40	10 131 952,80
БППН взрослые	70		1029,67	2 883 076,00	34 596 912,00

Примечание: БППН — болезнь Помпе с поздним началом.

длительность — 3 дня. Стоимость комплексного обследования для детей, получающих ФЗТ, в условиях стационара оценивали в соответствии с КСГ [16] «Болезни нервно-мышечного синапса и мышц» стоимостью 45 466,50, длительностью 15 дней, для взрослых — «Миастения, прогрессирующая мышечная дистрофия» — 25 820,80 руб., длительность 16 дней.

Затраты на реабилитацию при БП определены на основании тарифа для детей «ПОЛ РЕАБ Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», стоимость 11 495,80 руб., с 8 обязательными посещениями, регулярность — 3 раза в год, для взрослых в условиях дневного стационара — «РЕАБ Миастения (Болезни нервно-мышечного синапса)» — 101 130,10 руб., 30 дней, 1 раз в год [16].

При развитии сердечной недостаточности применяются сердечно-сосудистые средства, при миастении — ЛП кальция, магния, витамина D и др. В расчётах использован размер компенсации лекарственного обеспечения в пределах единовременной

денежной выплаты лиц с ограничениями по здоровью, которая составляет 716 руб. в месяц [26].

Стоимость базового ведения пациентов в течение 12 месяцев при использовании ССТ

Стоимость собственно ведения пациентов с БППН с помощью ССТ смоделирована на основании рекомендаций [19]. Стоимость комплексного обследования детей в условиях стационара оценивали в соответствии с КСГ «Болезни нервно-мышечного синапса и мышц», для взрослых — «Миастения, прогрессирующая мышечная дистрофия». Затраты на реабилитацию сформированы на основании тарифа «РЕАБ Состояние и последствия травм и заболеваний периферической нервной системы с применением роботизированной механотерапии», для взрослых в условиях стационара — «РЕАБ Миастения (Болезни нервно-мышечного синапса)».

В табл. 2 представлены наиболее частые симптомы с указанием вероятности их развития у пациентов с

Таблица 2

Основные патологические нарушения у пациентов с БППН

Патологические синдромы / симптомы	Частота развития, %		Стоимость по КСГ (руб.)	
	Пациенты без ФЗТ	Пациенты, получающие ФЗТ	БППН взрослые	БППН детский возраст
Прогрессирующая мышечная слабость с преимущественным поражением проксимальных отделов, снижение моторной активности, слабость в ногах больше, чем в руках, гипертрофия икроножных мышц, вовлечение параспинальных мышц (у детей постарше), гипотония, снижение сухожильных рефлексов, положительные приёмы Говерса, миопатическая походка*	90	36,9	82 491,20	45 466,50
Нарушения дыхания, дыхательная недостаточность, диспноэ при физической нагрузке, обструктивное апноэ во время сна, ортопноэ	40	16,4	25 479,00	65 429,70
Реабилитационные мероприятия вследствие дыхательной недостаточности	40	16,4	43 100,90	12 168,10
Частые респираторные инфекции**	40	16,4	36 203,20	70 234,80
Реабилитационные мероприятия после перенесенных респираторных инфекций	40	16,4	46 786,60	6 969,60
Повышение уровня КК	100	41,0	28 753,20	42 317,60
Умеренная гепатомегалия	16	6,6	54 252,80	51 224,80
Кардиомегалия, кардиомиопатия	12	4,9	19 038,60	87 604,80
Реабилитационные мероприятия при нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы	12	4,9	44 776,20	65 121,00
Макроглоссия	4	1,6	11 012,40	41 347,60
Сонливость, утомляемость	8	3,3	34 953,70	34 085,80
Лордоз, кифоз и/или сколиоз	25	10,3	25 502,40	45 246,40
Реабилитационные мероприятия при вертеброгенных нарушениях	25	10,3	64 176,70	38 068,10

Примечания: * — стоимость реабилитационных мероприятий учтена в затратах на ведение пациента; ** — частота применения 4 раза в год; БППН — болезнь Помпе с поздним началом; КК — сывороточная креатинкиназа; КСГ — клинко-статистическая группа; ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

БППН. Стоимость оказания медицинской помощи сформирована в соответствии с ГТС по сходным нозологиям. Принимая во внимание неуклонно прогрессирующий характер заболевания у пациентов без ФЗТ, было сделано научно обоснованное предположение о необходимости как минимум двух госпитализаций в год (при ФЗТ — одна госпитализация в год).

Стоимость изделий медицинского назначения (кресла-каталки, ходунки, трости), при дыхательной недостаточности — респираторной поддержки определена по частоте применения приспособлений при двигательных и дыхательных нарушениях (табл. 3.).

Стоимость кресла-каталки в среднем — 30 529,33 руб. [17]. Стоимость аппарата НИВЛ с принадлежностями: в среднем 340 595 руб., дыхательных контуров 23 400 руб. (450 руб. за единицу, расход 1 контур на неделю, в год — 52), модуль сатурации 17 000,00 руб., маска ротоносовая — 15 000,00 руб., воздушный шланг 4 000,00 руб. Итого на 12 месяцев — 399 995 руб./пациент.

Для половины больных стоимость суточного пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии определена — для детей 24 062,68 руб. (сформировано как средняя стоимость суток согласно тарифу), для взрослых — 11 981,70 руб.; для второй половины больных сделано допущение, что

они получают инвазивную ИВЛ в домашних условиях, стоимость которой, по оценке экспертов [23], составляет 4 117,00 руб. в сутки (табл. 4).

Непрямые затраты

Выплата пособий по временной нетрудоспособности

Непрямые затраты данной категории учитывали для экономически активных пациентов и родителей детей с БППН без инвалидности. Распределение в популяции указаны в табл. 5.

Затраты ФСС на выплату пособий по временной нетрудоспособности

Согласно Федеральному закону от 29.12.2006 N 255-ФЗ [24] при расчёте размера пособия по временной нетрудоспособности при страховом стаже 8 и более лет максимальный размер среднего дневного заработка для расчёта пособия составлял: (522 864,00 руб. + 584 208,00 руб.) / 730 = 1 516,54 руб.

Таким образом, все пациенты в группах сравнения при наличии у них временной нетрудоспособности получали пособие из расчёта 1 516,54 руб. в день. Количество дней, подлежащих оплате ФСС, определено в табл. 13 для работающих взрослых пациентов и в табл. 12 для родителей ребенка с БППН без инвалидности.

Таблица 3

Частота применения медицинских изделий при двигательных нарушениях [22]

Вид дополнительных приспособлений	Пациенты, получающие ФЗТ, детского возраста (%)	Пациенты, получающие ФЗТ, взрослые (%)	Пациенты, получающие ССТ (без ФЗТ), детского возраста (%)	Пациенты, получающие ССТ (без ФЗТ), взрослые (%)
Кресла-каталки	18,0	20,5	44,0	50,0
НИВЛ	21,7	22,1	53,0	54,0
Инвазивная ИВЛ	-	-	6,4	6,4

Примечания: ФЗТ — ферментозаместительная терапия; ССТ — стандартная симптоматическая терапия; НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция лёгких; ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких.

Таблица 4

Расчёт стоимости ИВЛ в домашних условиях

Группа больных	Стоимость в месяц, руб.	Стоимость в год, руб.
БППН детский возраст в условиях стационара	733 911,74	8 806 940,88
БППН взрослые в условиях стационара	365 441,85	4 385 302,20
БППН детский возраст и взрослые на дому	125 568,50	1 506 822,00

Примечание: БППН — болезнь Помпе с поздним началом.

Таблица 5

Распределение в целевой популяции статуса социально активных пациентов и пациентов со стойкой утратой трудоспособности

Группы пациентов	Отсутствие инвалидности, %	Инвалидность, %
БППН детский возраст, получающие ФЗТ	66,7	33,3
БППН взрослые, получающие ФЗТ	66,0	34,0
БППН детский возраст, получающие ССТ	41,6	59,4
БППН взрослые, получающие ССТ	39,6	60,4

Примечания: БППН — болезнь Помпе с поздним началом; ССТ — стандартная симптоматическая терапия; ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

Затраты ФСС на выплату пособий по инвалидности и пособий по уходу за лицами с инвалидностью [25, 26]

Размер пособия по инвалидности (пособие по инвалидности категории «Инвалиды детства 1-й группы, дети-инвалиды») составляет 11 903,51 руб. в месяц, в год — 142 842,12 руб.

Размер пособия по инвалидности (пособие по инвалидности категорий «1-я группа», «2-я группа») составляет 9 919,73 руб. в месяц, в год — 119 036,76 руб.

Размер пособия, предусмотренного родителям по уходу за ребёнком-инвалидом, составляет 5 500,00 руб. в месяц, в год — 66 000,00 руб.

Размер пособия по уходу за инвалидом 1-й группы составляет 1 200,00 руб. в год — 144 000,00 руб.

Стоимость недополученного ВРП

Непрямые затраты данной категории учитывали для социально активных пациентов и родителей детей с БППН без инвалидности, опекуна в связи с временной нетрудоспособностью по причине ухода за инвалидом 1-й группы/2-й группы, пациента-инвалида в следствие стойкой утраты трудоспособности, для родителей ребёнка-инвалида в связи с нетрудоспособностью вследствие ухода за ним. Распределение в популяции указано в табл. 11.

Стоимость ВРП на 2016 г. по Санкт-Петербургу на душу населения составила 712 304 руб. [27]. Согласно производственному календарю, в среднем в году было 247 рабочих дней. Таким образом, вклад одного рабочего дня в ВРП на душу населения составил 2 833,82 руб.

Стоимость недополученного ВРП на социально активных пациентов и родителей детей с БППН без инвалидности рассчитывается в зависимости от длительности периода временной нетрудоспособности. Стоимость недополученного ВРП на опекуна в связи с временной нетрудоспособностью по причине ухода за инвалидом 1-й группы/2-й группы, пациента-инвалида в следствие стойкой утраты трудоспособности, на родителей ребёнка-инвалида в связи с нетрудоспособностью вследствие ухода за ним рассчитывается на количество рабочих дней в год — 247 дней, и составит 712 304,00 руб.

Недополученный доход пациента родителей детей с БППН без инвалидности в связи с временной нетрудоспособностью

Непрямые затраты данной категории учитывали только для социально активных пациентов и родителей детей с БППН без инвалидности в зависимости от вида и длительности нетрудоспособности. В среднем за 1 рабочий день заработная плата составляла 1 622,80 руб. По следующей формуле: число дней нетрудоспособности $\times$ заработная плата в день — размер выплат ФСС = недополученный доход.

Недополученный доход одного из родителей пациента вследствие ухода за ребёнком-инвалидом в соответствии с величиной средней заработной платы в месяц, в год доход одного из родителей должен составить 592 322,00 руб.

В год один из родителей ребёнка получает выплаты пособия по инвалидности (пособие по инвалидности категории «Инвалиды детства 1-й группы, дети-инвалиды») в размере 142 842,12 руб. и выплаты пособия, предусмотренные родителям по уходу за ребёнком-инвалидом, в размере 66 000,00 руб.

В итоге, в год недополученный доход одного из родителей в связи с инвалидностью ребёнка составляет 383 479,88 руб.

Недополученный доход опекуна в связи с временной нетрудоспособностью по причине ухода за инвалидом 1-й группы/2-й группы

В соответствии с величиной средней заработной платы в месяц, в год доход опекуна должен быть составлен 592 322,00 руб.

В год опекун получает выплаты пособия, предусмотренные по причине ухода за инвалидом 1-й группы/2-й группы, в размере 14 400,00 руб.

В итоге в год недополученный доход одного из родителей в связи с инвалидностью ребёнка составляет 578 922,00 руб.

Недополученный доход пациента-инвалида вследствие стойкой утраты трудоспособности

В соответствии с величиной средней заработной платы в месяц, в год доход пациента-инвалида с БППН должен составить 592 322,00 руб.

В год один пациент-инвалид с БППН получает выплаты пособия по инвалидности (пособие по инвалидности категории «Инвалиды детства 2-й группы, 1-я группа») в размере 119 036,76 руб.

В итоге, в год недополученный доход пациента-инвалида с БППН составляет 473 285,24 руб.

Анализ чувствительности

Проведение анализа чувствительности результатов расчётов к изменениям исходных параметров модели анализа «влияния на бюджет» (АВБ): колебаниям численности целевой популяции пациентов, цен на рассматриваемый ЛП. Выбор параметров обусловлен тем, что данные показатели являются ключевыми в модели, а также наиболее подвержены колебаниям в условиях системы здравоохранения в различных регионах.

Результаты

Пациенты с БППН разного возраста манифестации

Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 12 месяцев. На рис. 1 представлены полученные результаты в случае манифестации БП в детском возрасте.

Как видно из данных, представленных на рис. 1, при горизонте моделирования 1 год при рассмотрении БППН с манифестацией в детском возрасте наибольшие суммарные затраты были при применении стратегии ССТ — 21 641 199 руб. Наименьшие затраты были для стратегии с алглукозидазой альфа (на 11,4 % ниже).

Прямые затраты вследствие развития прогрессирования и тяжёлых осложнений основного заболевания — БП — могут быть на 12 077 545 руб. меньше в случае использования алглукозидазы альфа у пациентов с манифестацией детского возраста. Снизятся издержки и на диагностические и реабилитационные мероприятия на 145 438 руб.

Непрямые затраты были также выше в группе ССТ — 876 611 руб. против 509 898 руб. в случае использования алглукозидазы альфа (ниже на 40 %), что связано с инвалидизацией детей и вынужденной нетрудоспособностью родителей из-за необходимости ухода за ребёнком.

Иные результаты были получены при рассмотрении БППН с манифестацией во взрослом возрасте (рис. 2).

Как видно из данных, представленных на рис. 2, при горизонте моделирования 1 год наибольшие затраты были при для стратегии с алглукозидазой альфа — 44 199 398 руб. Затраты на стратегию ССТ были в 1,9 раза ниже (22 601 589 руб.) из-за отсутствия расходов на ЛП. При этом затраты на купирование осложнений БП составляли 20 577 059 руб. в расчёте на одного пациента в год, в то время как для

группы с алглукозидазой альфа они были меньше на 59,1 %, что обусловлено эффективностью лечения, замедляющего прогрессирование болезни, а следовательно, сокращающего потребность в медицинской помощи. Непрямые затраты были также выше в группе ССТ на 73,1 %. Использование алглукозидазы альфа снижает непрямые затраты.

Затраты на лечение пациентов БП в любом случае (с или без ФЗТ) очень высоки, что свидетельствует о тяжёлом социально-экономическом бремени этого заболевания. С целью проверки результатов анализа в условиях изменения входных параметров был выполнен анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного изменения стоимости ЛП. Результаты представлены на рис. 3.

Как видно из данных, представленных на рис. 3, при изменении стоимости ЛП стратегия алглукозидазы альфа оставалась менее затратной в группе «БППН, дети» и более затратной относительно ССТ в группе «БППН, взрослые». Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии. Предотвращение прогрессирования и развития осложнений у пациентов с БП вследствие естественного развития заболевания является ключевым моментом в снижении величины суммарного социально-экономического бремени, что объясняет необходимость расширения использования алглукозидазы альфа, в особенности, для пациентов в детском возрасте.

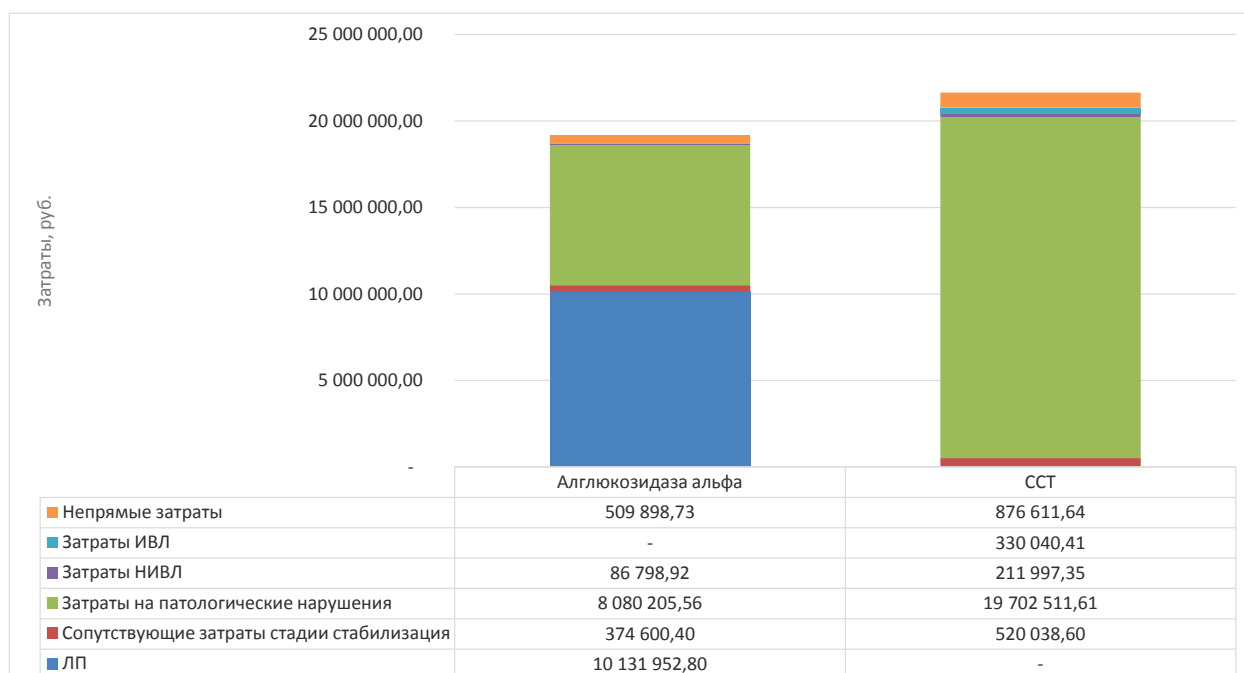


Рис. 1. Суммарные (прямые и непрямые) затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента в год (БППН с манифестацией в детском возрасте)

Примечания: ИВЛ — инвазивная искусственная вентиляция лёгких; ЛП — лекарственный препарат; НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция лёгких; ССТ — стандартная симптоматическая терапия.

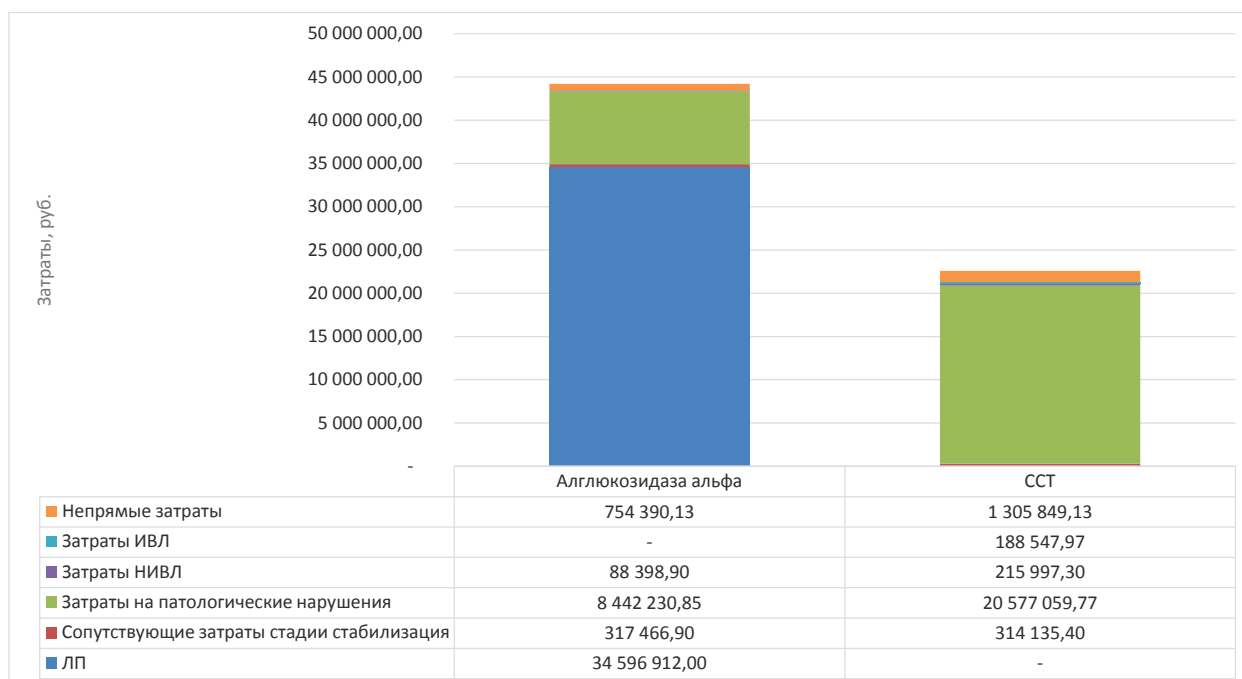


Рис. 2. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента в год (БППН с манифестацией во взрослом возрасте)

Примечания: ИВЛ — инвазивная искусственная вентиляция лёгких; ЛП — лекарственный препарат; НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция лёгких; ССТ — стандартная симптоматическая терапия.

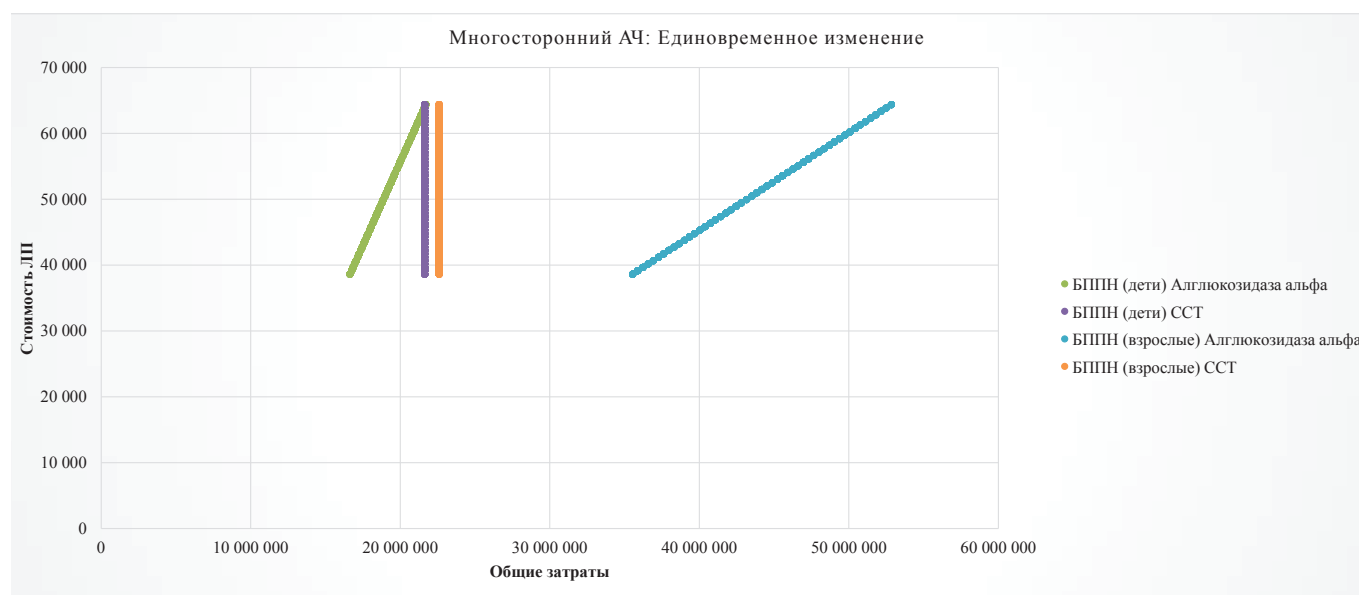


Рис. 3. Соотношение эффективности и суммарных затрат для стратегий сравнения при изменении ключевых показателей (БППН, горизонт моделирования 12 месяцев), руб.

Примечания: АЧ — анализ чувствительности; ЛП — лекарственный препарат; ССТ — стандартная симптоматическая терапия.

Обсуждение

Проведён анализ социально-экономического бремени БП с поздним началом и целесообразности применения алглукозидазы альфа, снижающей смертность и замедляющей прогрессирование заболевания, в российских условиях. Несмотря на значительные успехи в лабораторной диагностике БП, часто срок постановки диагноза и назначения ФЗТ откладывается на годы и даже десятилетия, что является драматичным аспектом, учитывая известные последствия БП — инвалидизацию и смертность. Именно поэтому в процессе фармакоэкономической оценки было уделено внимание сравнению стоимости ведения пациентов на ФЗТ в условиях отсутствия патогенетической терапии. Анализировали прямые и косвенные затраты, связанные с ведением пациентов с БП при применении оцениваемых медицинских технологий. В основе расчётов — данные из нормативов финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи. Был также проведён анализ чувствительности.

Ведение пациентов с рассмотренными вариантами течения БП при горизонте моделирования 1 год отличалось высокой стоимостью как в условиях проведения патогенетической терапии, так и в случае её отсутствия. Для БП с манифестацией в детском возрасте продемонстрировано снижение суммарных затрат при применении алглукозидазы альфа в сравнении с ССТ: для МБП на 1,4 %, для БППН детский возраст на 11,4 %. Иная тенденция отмечена для взрослых пациентов: применение патогенетической терапии оказывается в 1,9 раза дороже применения ССТ.

Основными составляющими затрат в группе алглукозидазы альфа были расходы на собственно ЛП терапии — их доля составила от 53 до 78 % суммарных затрат в зависимости от возрастной категории пациентов, преобладающими в структуре затрат для пациентов, получающих ССТ — при рассмотрении МБП издержки вследствие развития терминальной стадии и последующей гибели больного (непрямые затраты), до 26 и до 52% от суммарных затрат, соответственно, при оценке БППН — затраты на патологические нарушения вследствие естественного прогрессирования и развития осложнений основного заболевания (до 91 %).

Таким образом, при сравнимом уровне затрат одни издержки приходятся на эффективное лечение, другие — на поддержание состояния больных при неуклонной прогрессии и смерти. Необходимо отметить, что затраты системы здравоохранения вследствие развития прогрессирования и тяжёлых осложнений у пациентов с БП до 12 077 545 руб. ниже в случае использования алглукозидазы альфа. Напротив, увеличение издержек на диагностические и реабилитационные мероприятия у больных на ССТ, обусловленное востребованностью оказания меди-

цинской помощи на госпитальном уровне в амбулаторном звене, определяет значительную нагрузку на отдельные, в особенности региональные, медицинские учреждения.

Таким образом, использование алглукозидазы альфа способствует снижению косвенных затрат вследствие более высокого уровня социализации пациентов.

Снижение отдельных видов прямых затрат и стойкое уменьшение косвенных связано прежде всего с высокой эффективностью применяемой ферментзаместительной терапии. Несмотря на отсутствие сравнительных данных для пациентов старше 12 месяцев в отношении показателей эффективности, относящихся к твёрдым точкам, в силу сложностей организации сравнительных клинических исследований для пациентов, страдающих орфанными заболеваниями, наличие сведений о выживаемости на конец первого года наблюдения для МБП даёт возможность говорить о большей эффективности алглукозидазы альфа по сравнению со стратегией ССТ: патогенетическая терапия сохраняет 100 % выживаемость пациентов в течение года, 70 % из которых вне состояния прогрессии основных симптомов заболевания, напротив, при применении ССТ наблюдается практически тотальная летальность (98 %). Это обуславливает значимую экономическую эффективность и целесообразность использования ФЗТ при БП.

При подходе с использованием алглукозидазы альфа возможно увеличение числа больных взрослой категории на 3 человека в рамках выделяемого бюджета. При этом, безусловно, желательно финансирование из федерального бюджета.

Проблему лечения алглукозидазой альфа у большего количества пациентов невозможно разрешить и без изменения существующей клинической практики диагностики рассматриваемого жизнеугрожающего заболевания. Современный уровень выявляемости БП, по оценке экспертов, является крайне низким в 6%, что требует принятия мер по обеспечению своевременной диагностики заболевания, ведению скрининга. Продemonстрированный по результатам фармакоэкономического моделирования ресурсосберегающий эффект применения алглукозидазы альфа в рамках СЭБ основывается на расширении использования патогенетической терапии для пациентов с БП с 5 до 16,4 %.

Выводы

- Болезнь Помпе представляет собой орфанное заболевание, требующее существенных прямых и косвенных затрат на лечение, что подтверждается данными о суммарном экономическом бремени заболевания для нашей страны. Основными составляющими его являются издержки на прогрессирование и развитие осложнений при осуществлении

- стандартной симптоматической терапии, уступающей по эффективности ФЗТ.
- Применение алглюкозидазы альфа в качестве ФЗТ является экономически целесообразным вариантом лечения в сравнении со стандартной терапией — на 11,4 % дешевле для пациентов с БППН.
- Основные составляющие затрат в группе алглюкозидазы альфа — расходы на препарат, в то время как для пациентов, получающих ССТ — издержки вследствие развития терминальной стадии и последующей гибели больного, затраты на коррекцию осложнений заболевания.
- Затраты системы здравоохранения вследствие прогрессирования заболевания и тяжёлых осложнений у пациентов с БП до 12 077 545 руб./пациент ниже при ФЗТ алглюкозидом альфа, напротив, увеличение издержек на диагностические и реабилитационные мероприятия у больных на ССТ определяет значительную нагрузку на бюджет медицинских учреждений, учитывая тяжесть течения и ухудшения состояния таких пациентов. Использование ФЗТ снижает не прямые затраты.

- Продemonстрированный ресурсосберегающий эффект применения алглюкозидазы альфа в рамках СЭБ основывается на расширении использования патогенетической терапии для пациентов с БП с 5 до 16,4 %.
- Учитывая рассчитанное нами социально-экономическое бремя болезни Помпе, целесообразен перевод финансирования программы по её лечению на федеральный уровень.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: Карпов О.И. — сотрудник АО «Санофи Россия», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с данной работой.

Участие авторов. Колбин А.С., Вилум И.А. — проведение исследования, написание текста публикации; Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. — построение математической модели, проведение расчётов; Карпов О.И. — редактирование текста публикации.

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

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Вилум Ирина Александровна

ORCID: 0000-0002-5132-2873

SPIN-код: 7168-6396

врач-клинический фармаколог, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет; ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Балыкина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Kolbin Alexey

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

MD, DrSci, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Vilyum Irina

ORCID ID: 0000-0002-5132-2873

SPIN-code: 7168-6396

clinical pharmacologist Clinic of high medical technologies of N.I. Pirogov, Saint-Petersburg State University; assistant of professor of the Department of Clinical pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg

Balykina Julia

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

PhD in Physico-mathematical sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg

Proskurin Maksim

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-code: 7406-2352

assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Карпов Олег Ильич

ORCID ID: 0000-0003-3498-7950

д. м. н., профессор — АО «Санофи Россия», руководитель группы по экономике здравоохранения региона Евразия

Karpov Oleg

ORCID ID: 0000-0003-3498-7950

MD, DrSci, Professor, Head of Eurasia HEOR in JSC «Sanofi Russia», Moscow

Литература / References

1. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med.* 2018;6(24):476. DOI: 10.21037/atm.2018.11.39
2. Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001:3389—3420.
3. Aulsems MG, ten Berg K, Kroos MA, et al. Glycogen storage disease type II: birth prevalence agrees with predicted genotype frequency. *Community Genet.* 1999;2:91—96.
4. Ковалев И.А., Никитин С.С., Ковальчук М.О. и др. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России // *Нервно-мышечные болезни*. — 2014. — Т.1. — С.62—68. [Kovalev IA, Nikitin SS, Kovalchuk MO, et al. Bolezn Pompe s pozdnim nachalom: pervoe klinicheskoe opisaniye v Rossii. *Nervno-mishechnie bolezni*. 2014;1:62—68 (In Russ).]
5. Курбатов С.А., Никитин С.С., Захарова Е.Ю. Болезнь Помпе с поздним началом с фенотипом пояснично-конечностной миодистрофии // *Нервно-мышечные болезни*. — 2015. — Т.3. — С.62—67. [Kurbatov SA, Nikitin SS, Zakharova EYu. Bolezn Pompe s pozdnim nachalom s fenotipom roysnichno-konechnostnoy myodistrofii. *Nervno-mishechnie bolezni*. 2015;3:62—67 (In Russ).]
6. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol.* 2005; 252:875—84.
7. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009;11(3):210—219. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31819d0996
8. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol.* 2013;260:951—959. DOI: 10.1007/s00415-012-6636-x
9. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8(5):267—288.
10. <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/Ekspertnye-Sovety/RABota/Orfany/Statistika/Statistika/item/17907090/> обращение к ресурсу 21.12.2018.
11. По данным аналитической компании IMS Health, дата выгрузки 15.09.2018 г. [Po dannym analiticheskoy kompanii IMS Health, data vygruzki 15.09.2018 g. (In Russ).]
12. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Свешникова Н.Д. Методические проблемы анализа стоимости болезни // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2011; — №1. — С.42—50. [Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, Derkach EV, Sveshnikova ND. Metodicheskie problemi analiza stoimosti bolezni. *Medicinskie tahnologii. Ocenka i vibor*. 2011;1:42—50 (In Russ).]
13. Clabaugh G, Ward MM. Cost-of-illness studies in the United States: a systematic review of methodologies used for direct cost. *Value in Health.* 2008;11(1):13—21. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00210.x.
14. <https://www.pharmindex.ru/> обращение к ресурсу 21.12.2018
15. Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 N 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Postanovlenie Pravitelstva Rossii 08.12.2017 N1942 "O Programme gosudarstvennih garantoy besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoschi nf 2018 god i na planoviy period 2019 i 2020 godov"].
16. <http://www.spboms.ru/> обращение к ресурсу 12.12.2018.
17. <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> обращение к ресурсу 12.12.2018.
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Майозим [Instraukcia po medicinskomu primeneniyu preparata Myozime (In Russ).]
19. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе // *Нервные болезни*. — 2016. — Т.6. — №1. — С.12 — 43. [Klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoschi pacientam s boleznyu Pompe. *Nervnie bolezni*. 2016;6(1):12—43 (In Russ).]
20. <http://www.who.int/childgrowth/standards/ru> обращение к ресурсу 12.12.2018.
21. Desnuelle C. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы // *Нервно-мышечные болезни*. — 2012. — Т.3. — С.20—33. [Desnuelle C. Pozdnyaya forma bolezni Pompe: diagnosticheskie i terapevticheskie podhodi. *Nervno-mishechnie bolezni*. 2012;3:20—33 (In Russ).]
22. Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology.* 2005;64(12):2139—2141.
23. Бузанов Д.В. Домашняя ИВЛ как паллиативная помощь пациентам с хронической дыхательной недостаточностью // По материалам круглого стола по проблемам пациентов с редкими заболеваниями, Москва, 28.02.2017 г. [Buzanov DV Domashnyaya IVL kak palliativnaya pomosch pacientam s hronicheskoy dihatelnoy nedostatochnostyu. Materiali Kruglogo stola po problemam redkih zabolevaniy. Moscow, 28.02.2017 (In Russ).]
24. Федеральный закон от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством». [Federal Law 29.12.2006 N255-FZ (Rev. 03.12.2011) "Ob obyazatelnom socialnom strahovanii na sluchay vremennoy netrudosposobnosti i v svyazi s materinstvom" (In Russ).]
25. Федеральный закон от 24 ноября 1995 г. N 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации». [Federal Law 24.11.1995 N 181-FZ "O socialnoy zaschite invalidov v Rossiyskoy Federacii" (In Russ).]
26. Федеральный закон от 15.12.2001 N 166-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации» [Federal Law 15.12.2001 N 166-FZ (Rev. 07.03.2018) "O gosudarstvennom pensionnom obespechenii d Rossiyskoy Federacii" (In Russ).]
27. <http://petrostat.gks.ru/> обращение к ресурсу 01.12.2018.

Орфанные препараты для патогенетического лечения редких заболеваний в реестре лекарственных средств

Мишинова С.А.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»,
Санкт-Петербург

Резюме. *Введение.* Несмотря на высокую затратность жизнеугрожающих орфанных заболеваний, не все дорогостоящие препараты для патогенетического лечения редких заболеваний включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП). *Цель.* Анализ лекарственных препаратов для патогенетического лечения заболеваний, включённых в орфанные ограничительные перечни, с целью определения конкретных наименований, не включённых в ПЖНВЛП для медицинского применения на 2019 год. *Материалы и методы.* Из стандартов медицинской помощи по редким заболеваниям, включённым в Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403 и распоряжения правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-р, выделено 62 международных непатентованных наименования (МНН) лекарственных средств. Полученные по соответствующим МНН в Государственном реестре лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ данные проанализированы. *Результаты.* 90 % препаратов являются референтными, 34 % взаимозаменяемыми, 81 % из рассмотренных входят в ПЖНВЛП на 2019 год. Остальные 19 % не являются необходимыми и соответственно не имеют зарегистрированной отпускной цены. *Выводы.* Анализ орфанных лекарственных перечней выявил отсутствие некоторой части дорогостоящих препаратов в ПЖНВЛП, что делает невозможным осуществление контроля предельных отпускных цен производителя на эти препараты со стороны государства.

Ключевые слова: орфанные препараты; редкие заболевания; перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

Для цитирования:

Мишинова С.А. Орфанные препараты для патогенетического лечения редких заболеваний в реестре лекарственных средств // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №4. — С.44—52. DOI:10.24411/25880519-2018-10058.

Orphan drugs for the pathogenetic treatment of rare diseases in the drug registry

Mishinova S.A.

FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg

Abstract. *Introduction.* Despite the high cost of life-threatening rare diseases, not all expensive drugs for the pathogenetic treatment of orphan diseases are included in the list of vital and essential drugs. *Aim.* Analysis of drugs for pathogenetic treatment of diseases included in the orphan drugs lists, in order to determine the specific names not included in the list of vital and essential drugs (VET List) for medical use in 2019. *Materials and methods.* From the standards of medical care for rare diseases included in the Decree of the Government of the Russian Federation of April 26, 2012 № 403 and the order of the government of the Russian Federation of December 10, 2018 № 2738-p allocated 62 international non-patented names of drugs. The data obtained from the relevant INN in the State register of drugs of the Russian Ministry of health of was analyzed. *Results.* 90 % of the drugs are reference, 34 % interchangeable, 81 % of the considered included in the VET List for 2019. The remaining 19 % is not necessary and therefore does not have a registered selling price. *Summary.* Analysis of orphan drug lists revealed the absence of some of the expensive drugs in the VET List, which makes it impossible to control the maximum selling prices of the manufacturer by the government.

Keywords: orphan drugs; rare diseases; list of vital and essential drugs

For citation:

Mishinova SA. Orphan drugs for the pathogenetic treatment of rare diseases in the drug registry. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;(4):44—52. (In Russ). DOI:10.24411/25880519-2018-10058.

Введение

История развития «орфанного законодательства» в России насчитывает более 10 лет. Именно приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (РФ) № 159 «О мерах по

обеспечению отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными средствами» [1] в 2007 году стал надёжным стартом для программы «7 высокозатратных нозологий» («7 ВЗН»). Это программа, созданная для льготного обеспечения необходимыми лекарственными препаратами (ЛП) пациентов с такими

орфанными заболеваниями, как гемофилия, муковисцидоз, различные злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной тканей и «неорфанных» высокочастотных патологий — гипопитарный нанизм, рассеянный склероз, состояние после трансплантации органов или тканей [2].

В качестве нового витка развития «орфанной темы» 3 августа 2018 года правительством РФ одобрен закон о внесении изменений в Федеральный закон (ФЗ) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», предполагающий расширение списка «7 ВЗН» ещё на 5 орфанных заболеваний, такие как юношеский артрит с системным началом, гемолизико-уремический синдром, мукополисахаридозы трёх типов (I, II, VI) [3]. Как и ранее, обеспечение соответствующих пациентов ЛП для патогенетического лечения, лечения, направленного на механизм развития заболевания, как гласит пункт 6.1 статьи 4 ФЗ № 61 [4], происходит за счёт средств федерального бюджета, что закреплено ФЗ № 323 [5]. Именно референтные ЛП этой группы в качестве исключения подвергаются ускоренной процедуре экспертизы в целях государственной регистрации на основании признания международных данных клинических исследований [6].

Перечень ЛП, необходимых для лечения «7 ВЗН», а с января 2019 года «12 ВЗН», регулярно пересматривается и устанавливается Распоряжением РФ, представляет собой список ЛП и специализированных продуктов лечебного питания по международным непатентованным названиям (МНН) или группировочным наименованиям. 2018 год не стал исключением, и 10 декабря новый перечень ЛП на 2019 год для лечения «7 ВЗН» уже утверждён, без учёта расширения программы «7 ВЗН», но с учётом объёмов федеральных бюджетных ассигнований на 2019 год. Это зарегистрированные в РФ лекарства из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), который также пересмотрен и утверждён на 2019 год [7].

Важно пояснить, что с целью оказания медицинской помощи для реализации государственных гарантий в виде обеспечения ЛП и специализированными продуктами лечебного питания людей с орфанными заболеваниями — заболеваниями с распространённостью не более 10 случаев на 100 000 населения, в РФ сформирован ещё один ограничительный перечень — «перечень жизнеугрожающих и хронически прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности», далее «список 24», который состоит из 24 групп болезней согласно МКБ-10 [8]. Более того, если подсчитать все нозологические формы болезней из «списка 24», получится около 60 нозологических форм. Например, пункт «нарушение обмена жирных кислот» включает в себя 3 заболевания, такие как адренолей-

кодистрофия, дефицит мышечной карнитинпальмитилтрансферазы, дефицит очень длинной цепи ацил-КоА-дегидрогеназы [9].

Лечение граждан, страдающих редкими заболеваниями, включёнными в «список 24», происходит за счёт средств бюджетов субъектов РФ согласно части 9 статьи 83 ФЗ-323. Данный список составляется в соответствии с общим перечнем орфанных заболеваний, формирующимся уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, следуя статье 44 ФЗ-323 на основании статистических данных. Полный перечень зарегистрированных орфанных заболеваний в РФ размещается на официальном сайте www.rosminzdrav.ru и на данный момент включает всего 227 групп заболеваний [10].

Поскольку «список 24» составлен без указания конкретных МНН, разумно было бы полагать, что законом предусматривается покрытие стоимости лечения лиц, включённых в федеральный регистр больных перечисленными в перечне заболеваниями, в полном объёме в рамках имеющихся стандартов медицинской помощи. Стандарт медицинской помощи, кроме того, является основой для проведения экономической оценки стоимости ведения таких пациентов и оценки технологии здравоохранения в целом [11].

С экономической точки зрения сиротские лекарства являются дорогостоящими, заболевания высокочастотными, а количество пациентов — неуклонно растущим, по некоторым данным на 10-13 % ежегодно, в том числе благодаря расширению арсенала диагностических мер [12].

Наличие существенных региональных различий в объёмах финансирования пациентов с редкими заболеваниями из «списка 24», отсутствие для него специального перечня ЛП обуславливают целесообразность более детального исследования процесса формирования анализируемых перечней в рамках государственного реестра лекарственных средств.

Цель

Цель данной работы — анализ ЛП для патогенетического лечения редких и дорогостоящих заболеваний, включённых в орфанные ограничительные перечни, с целью определения конкретных ЛС, не включённых в перечень ЖНВЛП на 2019 год, являющийся основным элементом доступности лекарственных средств для терапии редких заболеваний.

Методы

В статье будут использованы следующие определения:

1. орфанные лекарственные препараты — ЛП, предназначенные исключительно для диагностики или патогенетического лечения (лечения, направ-

- ленного на механизм развития заболевания) редких (орфанных) заболеваний (ФЗ от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» ст. 4, п. 6.1);
- редкими (орфанными) заболеваниями являются заболевания, которые имеют распространённость не более 10 случаев на 100 тысяч населения (ФЗ №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» ст. 44, п. 1);
 - референтный ЛП — ЛП, который впервые зарегистрирован в РФ, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований ЛП, проведённых в соответствии с требованиями ФЗ в отношении ЛП для медицинского применения и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата (ФЗ от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» ст. 4 п. 11);
 - взаимозаменяемый ЛП — ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения (ФЗ от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» ст. 4 п. 12.3).
- Данная работа включает 3 этапа.

На первом этапе для анализа ЛП терапии заболеваний из «списка 24» проводили поиск стандартов (проектов стандартов) медицинской помощи по редким заболеваниям, включённым в Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403. Ключевые слова поиска: названия 24 редких заболеваний, например, глютарикацидурия, незавершённый остеогенез. Непосредственно запрос проводили с использованием:

- банка документов сайта Министерства здравоохранения РФ <http://www.rosminzdrav.ru>; сайта компании «Консультант Плюс» <http://www.consultant.ru>;
- сайта компании «Консультант Плюс» <http://www.consultant.ru>.

На втором этапе в рамках обзора 28 стандартов медицинской помощи по лечению соответствующих заболеваний были выделены ключевые ЛП патогенетической терапии, за исключением специализированных продуктов лечебного питания (табл. 1). В случае отсутствия патогенетического лечения в качестве основных в анализ вносили наиболее значимые ЛП симптоматической терапии, критически влияющие на выживаемость пациентов. Для анализа ЛП для лечения заболеваний группы «7 высокочатотных нозологий» выбрано соответствующее распоряжение правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 2738-р с точным и обновлённым перечнем лекарств по МНН.

На третьем этапе в базе данных Государственного реестра лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ был сформирован поисковый запрос, состоявший из международного непатентованного наименования лекарственного препарата. Всего выделено 62 МНН (рис. 1).



Рис. 1. Последовательность поиска орфанных лекарственных препаратов и его результаты

Основные оцениваемые показатели:

- 1) референтность ЛП. При отсутствии в профайле ЛП информации о референтности в графе «референтность» указывается «нет»;
- 2) торговое наименование референтного ЛП, при отсутствии референтного — воспроизведённого ЛП;
- 3) наличие лекарства в ПЖНВЛП;
- 4) является ли препарат взаимозаменяемым, при отсутствии информации о взаимозаменяемости в графе «взаимозаменяемость» указывается «нет»;
- 5) наличие и величина предельной цены в рублях без НДС для референтного ЛП, при отсутствии референтного — для воспроизведённого ЛП.

Дополнительные:

1. Страна производитель.
2. Страна держатель регистрационного удостоверения.

Дата обращения: 10.01.2019

Результаты

Отметим, что согласно распоряжению РФ №2738-р от 20 декабря 2018 г. перечень ЛП, предназначенных для обеспечения лиц по программе «7 ВЗН», претерпел следующие изменения: исключён ЛП с МНН элиглустат для лечения болезни Гоше, вместе с тем для обеспечения больных рассеянным склерозом добавлен ЛП с МНН пэгинтерферон β-1a. Все 27 МНН из перечня «7 ВЗН» включены в ПЖНВЛП, для 4 МНН нет зарегистрированных референтных ЛП либо информация о референтности отсутствует, соответственно препарат мороктоког альфа (Октофактор), фактор свёртывания крови VIII (Агемфил А),

фактор свёртывания крови IX (Агемфил В) и велаглуцераза альфа (ВПРИВ) не являются референтными (табл. 2), наряду с остеоека (Остеоека) и метотрексатом (Метотрексат). Таким образом, 90 % ЛП являются референтными, 34 % взаимозаменяемыми, для остальных в системе сказано о «невозможности оценить отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата».

В ПЖНВЛП на 2019 год вошли такие ЛП, как:

- деферазирокс (Джадену) для патогенетического лечения неуточнённой апластической анемии;
- галсульфаза (Наглазим) для патогенетического лечения мукополисахаридоза VI типа.

Таким образом 50 МНН из 62 или 81 % рассмотренных ЛП входят в ПЖНВЛП на 2019 год. Остальные 12 не являются жизненно необходимыми и соответственно не имеют предельной отпускной цены (табл. 3).

Обсуждение

Огромные финансовые затраты государства на лекарственное обеспечение пациентов с редкими заболеваниями обусловлено прежде всего высокой стоимостью орфанных ЛП. Согласно опубликованным данным, с 2012 по 2016 год общие расходы на лекарственное обеспечение пациентов из «списка 24» в целом по РФ выросли с 2,13 млрд до 15,5 млрд руб. в год.

Анализ номенклатуры указанных орфанных перечней выявил отсутствие некоторой части дорогостоящих орфанных ЛП в ПЖНВЛП, являющемся основой регистрации цен с установлением максимальных оптовых и розничных надбавок и для пла-

Таблица 1

Группы заболеваний из «списка 24», для которых в качестве патогенетического лечения предусмотрено только применение специализированных продуктов лечебного питания

Название	МКБ-10	Патогенетическое лечение
Галактоземия	E74.2	Специализированные продукты лечебного питания, лишённые лейцина
Гомоцистинурия	E72.1	Специализированные продукты лечебного питания, лишённые фенилаланина
Нарушения обмена жирных кислот	E71.3	Специализированные продукты лечебного питания
Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвлённой цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)	E71.1	Специализированные продукты лечебного питания
Болезнь «кленового сиропа»	E71.0	Специализированные продукты лечебного питания, лишённые лейцина
Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланинемии)	E70.0, E70.1	Специализированные продукты лечебного питания, лишённые фенилаланина

Примечание: МКБ-10 — международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра.

Таблица 2
Сведения, предоставляемые государственным реестром лекарственных средств о препаратах для лечения «7 высокозатратных нозологий»

№	МНН	Торговое наименование	Страна производитель	Держатель РУ (страна)	Реф-ент-ный	ПЖНВЛП	Взаимо-заменя-емый	Предельная цена рубл., без НДС
1	антиингибиторный коагулянтный комплекс	Фейба	Австрия	Россия	да	да	нет	2 3673,82
2	мороктоког альфа	Октофактор	Россия	Россия	нет	да	нет	5 695,00
3	нонаког альфа	Иннонафактор	Россия	Россия	да	да	нет	7 140,00
4	октоког альфа	Адвейт	ЕС	Россия	да	да	нет	45 583,87
5	фактор свёртывания крови VIII	Агемфил А	Россия	Россия	нет	да	нет	3 186,00
6	фактор свёртывания крови IX	Агемфил В	Россия	Россия	нет	да	нет	2 559,60
7	фактор свёртывания крови VIII + фактор Виллебранда	Гемате П	Германия	Германия	да	да	нет	14 787,00
8	эптаког альфа (активированный)	НовоСэвен	Дания	Дания	да	да	да	37 748,85
9	дорназа альфа	Пульмозим	США / Швейцария	Швейцария	да	да	нет	5 854,61
10	соматропин	Генотропин	ЕС	США	да	да	нет	4 375,08
11	велаглуцераз альфа	ВПРИВ	ЕС / США	Ирландия	нет	да	нет	76 409,80
12	имиглюцераза	Церезим	ЕС / США	Нидерланды	да	да	нет	77 049,64
13	флуларабин	Флутотера	Аргентина	Аргентина	да	да	да	19 479,62
14	ритуксимаб	Мабтера	США / Швейцария	Швейцария	да	да	да	22 973,96
15	иматиниб	Гливек	Швейцария	Швейцария	да	да	да	60 368,57
16	бортезомиб	Велкейд	США / Россия / ЕС	Россия	да	да	да	44 980,46
17	леналидомид	Ревлимид	Великобритания	Швейцария	да	да	да	240 436,10
18	интерферон бета-1a	Ребиф	Италия	Италия	да	да	да	6 081,39
19	интерферон бета-1b	Бетаферон	Германия	Германия	да	да	да	27 541,81
20	пэгинтерферон бета-1a	Плегриди	ЕС	Великобритания	да	да	нет	13 133,00
21	глатирамера ацетат	Копаксон 40	Израиль	Израиль	да	да	да	28 040,00
22	натализумаб	Тизабри	ЕС / США	Великобритания	да	да	нет	89 800,00
23	терифлуномид	Абаджио	Россия / ЕС	Нидерланды	да	да	да	43 358,00
24	микофенолата мофетил	Селлсепт	Россия / ЕС	Швейцария	да	да	да	2 382,18
25	микофеноловая кислота	Майфорттик	Швейцария	Швейцария	да	да	да	5 183,62
26	такролимус	Програф	Россия / Ирландия	Нидерланды	да	да	да	1 294,63
27	циклоспорин	Сандиммун	Франция	Швейцария	да	да	да	3 645,94

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование лекарственного средства, наименование действующего вещества фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения; РУ — регистрационное удостоверение; ПЖНВЛП — перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; НДС — налог на добавленную стоимость; ЕС — европейский союз; США — Соединённые Штаты Америки.

Таблица 3
Сведения, предоставляемые государственным реестром лекарственных средств о препаратах для лечения заболеваний из «списка 24»

№	Заболевание	МКБ-10	МНН	Торговое наименование	Производитель	Держатель ру (страна)	ПЖНВ/П	Референтный	Взаимозаменяемый	Предельная цена руб. без НДС
1	Гемолитико-уремический синдром	D59.3	Экулизумаб	Солирис®	США / ЕС	Швейцария	да	да	нет	331 011,79
	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы-Микели)	D59.5	Экулизумаб	Солирис®	США / ЕС	Швейцария	да	да	нет	331 011,79
2			Ленограстим	Граноцит® 34	Франция	Франция	нет	да	нет	нет
3	Апластическая анемия	D61.9	Филграстим	Нейпоген®	Швейцария	Швейцария	да	да	да	3 676,12
4	неуточнённая		Деферазирокс	Эксиджад	Швейцария	Швейцария	да	да	нет	36 516,83
5			Дефероксамин	Десферал®	Швейцария	Швейцария	нет	да	нет	нет
6	Наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X Стюарта-Прауэра)		Эптаког альфа	НовоСэвен®	Дания	Дания	да	да	да	105 150,00
7		D68.2	Факторы свёртывания крови II, VII, IX, X	Октаплекс®	Франция	Австрия	да	да	нет	13 546,72
8	Идиопатическая		Ромиплостим	Энплейт	Нидерланды	Нидерланды	да	да	нет	36 060,63
9	тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса)	D69.3	Элтромбопаг	Револейд	Великобритания	Россия	да	да	нет	98 410,00
10			Циклоспорин	Сандиммун®	Франция	Швейцария	да	да	да	3 645,94
11	Дефект в системе комплемента	D84.1	Даназол	Данол®	Великобритания	Великобритания	нет	да	нет	нет
12			Икагитбант	Фиразир	ЕС	Германия	нет	да	нет	нет
13	Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	E22.8	Лейпрорелин	Элитард	США / ЕС	Нидерланды	да	да	нет	1 7045,32
14			Трипторелин	Диферелин®	Франция	Франция	да	да	нет	2 292,48
15	Тирозинемия	E70.2	Нитизинон	Орфадин	Швеция	Швеция	да	да	нет	923 091,76
16	Глютарикацидурия	E72.3	Левокарнитин	Элькар®	Россия	Россия	нет	да	да	нет
17	Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри-Андерсона), болезнь Нимана-Пика	E75.2	Миглустат	Завеска	ЕС	Швейцария	да	да	нет	275 510,23
18			Агалсидаза альфа	Реплагал	США	США	да	да	нет	106 963,80
19			Агалсидаза бета	Фабразим	США / Великобритания	Нидерланды	да	да	нет	184 966,71
20	Мукополисахаридоз, тип I	E76.0	Ларонидаза	Альдуразим	Нидерланды	США / Великобритания	да	да	нет	36 137,47

Таблица 3 (продолжение)
Сведения, предоставляемые государственным реестром лекарственных средств о препаратах для лечения заболеваний из «списка 24»

№	Заболевание	МКБ-10	МНН	Торговое наименование	Производитель	Держатель РУ (страна)	ПЖНВ/П	Референтный	Взаимозаменяемый	Предельная цена руб. без НДС
21	Мукополисахаридоз, тип II	E76.1	Идурсульфаз	Элапраза®	США	США	да	да	нет	173 405,70
22	Мукополисахаридоз, тип VI	E76.2	Галсульфаз	Наглазим®	США / Великобритания	Великобритания	да	да	нет	87 559,33
23	Острая перемежающаяся порфирия (печеночная)	E80.2	Гемин	Нормосанг	Франция / Германия	Франция	нет	да	нет	нет
24	Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	E83.0	Пеницилламин	Купренил	Израиль	Польша	да	да	нет	1 108,94
25			Алендроновая кислота	Фосамакс®	Нидерланды	Нидерланды	да	да	да	1 454,15
26			Ибандроновая кислота	Бондронат®	Германия	Швейцария	нет	да	нет	нет
27	Незавершённый остеогенез	Q78.0	Ризедроновая кислота	Ризендрос®	Чешская Республика	Чешская Республика	нет	да	нет	нет
28			Остеогенон	Остеогенон	Россия	Франция	нет	да	нет	нет
29			Остеокеа	Остеокеа	Великобритания	Великобритания	нет	нет	нет	нет
30	Лёгочная (артериальная) гипертония (идиопатическая) (первичная)	I27.0	Бозентан	Траклир	Швейцария	Швейцария	да	да	да	117 000,00
31			Илопрост	Иломедин	Испания	Германия	нет	да	нет	нет
32			Силденафил	Ревацио®	Франция	Франция	нет	да	да	нет
33			Метотрексат	Метотрексат	Россия	Россия	да	нет	нет	175,22
34	Юношеский артрит с системным началом	M08.2	Ритуксимаб	Мабтера®	Швейцария / Россия	Швейцария	да	да	нет	22 973,96
35			Тоцилизумаб	Актема®	Швейцария / Германия	Швейцария	да	да	нет	19 706,80

Примечания: РУ — регистрационное удостоверение; МНН — международное непатентованное наименование лекарственного средства, наименование действующего вещества фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения; МКБ-10 — международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра; ПЖНВ/П — перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; НДС — налог на добавленную стоимость; ЕС — европейский союз; США — Соединённые Штаты Америки.

нирования государственных закупок. Такое отсутствие делает невозможным осуществление контроля предельных отпускных цен производителя на эти препараты со стороны государства, в таком случае в качестве источника информации о минимальной цене за упаковку используют данные открытых аукционов, публикуемые на официальном сайте РФ www.zakupki.gov.ru [13].

Таким образом, требуются дополнительные усилия по включению следующих ЛП в ПЖНВЛП: ленограстим, дефероксамин, даназол, икатибант, левокарнитин, гемин, ибандроновая кислота, ризедроновая кислота, остеогенон, остеоека, илопрост, силденафил. В рамках закона №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 года ЛП с одинаковым МНН являются аналогами, а закупка лекарств осуществляется по МНН. Это делает возможным замену референтных ЛП воспроизведенными в группе взаимозаменяемых при их наличии. В случае фиксирования нежелательных явлений на фоне лечения за пациентом законодательно закреплено право замены препарата при наличии заключения врачебной комиссии, инициированной главным врачом лечебно-профилактического учреждения после предъявления жалоб. Для ускоре-

ния процесса неотложной закупки требующегося ЛП предусмотрено оформление ЛПУ разовой закупки по торговому наименованию на сумму 100 000 рублей, если ЛП назначался без врачебной комиссии, и в пределах 200 000 рублей, если по решению врачебной комиссии. Иными словами, в случае отсутствия необходимого ЛП для лечения орфанного заболевания в стационаре или при наличии индивидуальной лекарственной непереносимости имеющегося может и должен быть предоставлен аналоговый ЛП по жизненным показаниям.

Переход 5 нозологических групп, лечение которых в действительности не доступно в рамках региональных бюджетов, из «списка 24» в «7 ВЗН» ожидается повысит уровень лекарственного обеспечения таких пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Мишинова С.А. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Конфликт интересов. Автор отрицает наличие конфликта интересов при подготовке данной статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мишинова Софья Андреевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: milkkasha@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-9692-2370

Аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

Mishinova Sofya

Corresponding author

e-mail: milkkasha@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-9692-2370

Post-graduate student, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova

Литература / References

1. Приказ министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 159 от 9 марта 2007 г. «О мерах по обеспечению отдельных категорий граждан необходимыми лекарственными средствами». [Order of the ministry of health and social development of the Russian Federation №159 of 9 March 2007. «O merakh po obespecheniyu otdel'nykh kategorii grazhdan neobkhodimymi lekarstvennymi sredstvami». (In Russ).] Доступно по: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084448>. Ссылка активна на 10.01.2019.
2. Федеральный закон Российской Федерации №132-ФЗ от 17 июля 2007 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «О федеральном бюджете на 2007 год». [Federal Law of the Russian Federation №132-FZ of 17 July 2007. «O vnesenii izmenenii v Federal'nyi zakon «O federal'nom byudzhete na 2007 god». (In Russ).] Доступно по: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=53437#04642988066871476>. Ссылка активна на 10.01.2019.
3. Федеральный закон №229-ФЗ от 3 августа 2018 г. «О внесении изменений в федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law №229-FZ of 3 August 2018 «O vnesenii izmenenii v federal'nyi zakon «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya

grazhdan v Rossiiskoi Federatsii». (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/72005588/>. Ссылка активна на 10.01.2019.

4. Федеральный закон Российской Федерации №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of the Russian Federation №61-FZ of 12 April 2010 «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Ссылка активна на 10.01.2019.

5. Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation №323-FZ of 21 November 2011. «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossiiskoi Federatsii». (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. Ссылка активна на 10.01.2019.

6. Приказ Минздрава России №930н от 15.12.2015 г. «Об утверждении объема информации, необходимого для формирования раздела клинической документации, при государственной регистрации орфанного лекарственного препарата». [Order of the Ministry of Health of Russia № 930n of 12/15/2015. «Ob utverzhdenii ob'ema informatsii, neobkhodimogo dlya formirovaniya razdela klinicheskoi dokumentatsii, pri gosudarstvennoi registratsii orfannogo lekarstvennogo preparata». (In Russ).] Доступно по: <http://ivo.garant.ru/#/document/71356638/paragraph/1:1>. Ссылка активна на 10.01.2019.

7. Распоряжение правительства Российской Федерации № 2738-р от 10 декабря 2018 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2019 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Decree of the Government of the Russian Federation № 2738-r of 10 December 2018. «Ob utverzhdenii perechnya zhiznenno neobkhodimyykh i vazhneishikh lekarstvennykh preparatov na 2019 god, a takzhe perechnei lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimyykh dlya okazaniya meditsinskoj pomoshchi». (In Russ).] Доступно по: <http://ivo.garant.ru/#/document/72123048/paragraph/7:3>. Ссылка активна на 10.01.2019.

8. Постановление Правительства Российской Федерации №403 от 26 апреля 2012 г. «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». [Resolution of the Government of the Russian Federation №403 of 26 April 2012. «O poryadke vedeniya Federal'nogo registra lits, stradayushchikh zhizneugrozhayushchimi i khronicheskimi progressiruyushchimi redkimi (orfannymi) zabolevaniyami, privodyashchimi k sokrashcheniyu prodolzhitel'nosti zhizni grazhdan ili ikh

invalidnosti, i ego regional'nogo segmenta». (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/70168888/#friends>. Ссылка активна на 10.01.2019.

9. mkb-10.com [интернет]. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [доступ от 10.01.2019]. Доступ по ссылке <http://mkb-10.com/index.php?pid=3256>.

10. rosminzdrav.ru [интернет]. Перечень редких (орфанных) заболеваний от 24.05.2018 [доступ от 10.01.2019]. Доступ по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>.

11. Письмо Минздрава России № 13-2/10/2-3113 от 30 апреля 2013 г. [Letter of the Ministry of Health of Russia № 13-2/10/2-3113 of 30 April 2013.] Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5521-pismo-minzdrava-rossii-ot-30-aprelya-2013-g-13-2-10-2-3113>. Ссылка активна на 10.01.2019.

12. Балашов А.И. Формирование механизма устойчивого развития фармацевтической отрасли: теория и методология. — Санкт-Петербург: Издательство СПбГУЭФ; 2012. [Balashov A.I. Formirovaniye mekhanizma ustoichivogo razvitiya farmatsevticheskoy otrasli: teoriya i metodologiya. St. Petersburg: Publishing House of St. Petersburg State University of Economics and Finance; 2012. (In Russ).]

13. zakupki.gov.ru [интернет]. Единая информационная система в сфере закупок [доступ от: 10.01.2019]. Доступ по ссылке <http://www.zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>

Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе

Асецкая И.Л.^{1,2}, Зырянов С.К.², Колбин А.С.³, Белоусов Д.Ю.⁴

¹ — «Центр фармаконадзора» ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва

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

³ — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; Санкт-Петербургский государственный университет

⁴ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

Аннотация. В статье рассматриваются основные положения базового документа — «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», который регулирует деятельность по изучению и предотвращению нежелательных реакций и других проблем, связанных с лекарственными средствами, в государствах — членах Союза, в том числе в Российской Федерации. Также Правила устанавливают требования к организации системы фармаконадзора в фармацевтических компаниях, детализируют работу производителей в области управления рисками, а также определяют порядок информирования сотрудниками фармацевтической индустрии и специалистами медицинских учреждений уполномоченных органов о выявляемых проблемах безопасности при применении лекарственных препаратов.

Ключевые слова: фармаконадзор; надлежащая практика фармаконадзора; пострегистрационные исследования безопасности; Евразийский экономический союз

Для цитирования:

Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №4. — С. 53—72. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10059.

Pharmacovigilance system in Eurasian Economic Union

Asetskaya I.L.^{1,2}, Zyryanov S.K.², Kolbin A.S.³, Belousov D.Yu.⁴

¹ — «Pharmacovigilance Center» of Federal State Budget Institution «Informational-Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of Medical Products Circulation» of Roszdravnadzor, Moscow, Russia

² — Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³ — First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova, Russia, St. Petersburg

⁴ — LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russia, Moscow

Abstract. The article deals with the main provisions of the basic document — «Rules of good practice of pharmacovigilance of the Eurasian economic Union», which regulates the study and prevention of adverse reactions and other problems associated with drugs in the member States of the Union, including the Russian Federation. Also, the Rules establish requirements for the organization of pharmacovigilance system in pharmaceutical companies, detail the work of manufacturers in the field of risk management, as well as determine the procedure for informing employees of the pharmaceutical industry and specialists of medical institutions of the authorized bodies about the identified safety problems in the use of medicines.

Keywords: pharmacovigilance; good pharmacovigilance practice; post-authorization safety studies; Eurasian Economic Union

For citations:

Asetskaya IL, Zyryanov SK, Kolbin AS, Belousov DYU. Pharmacovigilance system in Eurasian Economic Union. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2018;4:53—72. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10059.

Введение

В 2014 году государства — члены Евразийского экономического союза (ЕАЭС) подтвердили намерение сформировать общий рынок лекарственных средств (ЛС) с целью укрепления здоровья населения наших стран путём обеспечения доступа к безопас-

ным, эффективным и качественным лекарственным препаратам (ЛП). Для реализации данного намерения в первую очередь необходимо было создать единую нормативную правовую базу, регулирующую обращение ЛС в рамках ЕАЭС. В 2016 году был завершён основной этап работы, представленный несколькими блоками основополагающих документов.

Один из блоков включал документы, касающиеся разработки и проведения исследований ЛП, а также оценки их безопасности.

Безопасность современных ЛП является актуальнейшей проблемой медицины XXI века, успешное решение которой возможно только при правильной организации и эффективном функционировании системы фармаконадзора как на национальном, так и на наднациональном уровнях. 3 ноября 2016 г. Совет Евразийской экономической комиссии утвердил «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (далее GVP ЕАЭС, от англ. — *Good Pharmacovigilance Practice*), которые были разработаны международной рабочей группой специалистов государств — членов Союза. Данный документ регулирует все действия, направленные на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения ЛС.

С учётом «Соглашения» о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках ЕАЭС нормы и требования «GVP ЕАЭС» должны соблюдаться всеми странами — участниками Союза, что обуславливает необходимость унификации существующих национальных систем фармаконадзора.

Новые правила основаны на лучших мировых фармацевтических практиках и во многом соответствуют «GVP», принятой в Европейском Союзе в 2012 году.

Государства — члены обеспечивают эффективную работу национальных систем фармаконадзора, уполномоченные органы осуществляют контроль в данной сфере, оперативный взаимный обмен информацией об изменениях соотношения «польза-риск» ЛП и принимают решения, направленные на минимизацию выявленных рисков.

Важным положением «GVP ЕАЭС» является повышение ответственности держателей регистрационных удостоверений (РУ) и компаний-производителей за надлежащую организацию фармаконадзора, а также за качество и безопасность их продукции. «Правилами» предусматривается обязательное наличие в фармацевтической компании уполномоченного по фармаконадзору (УЛФ).

«Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС» представляют собой объемный документ, который должен быть подробно изучен профильными специалистами, и, в ряде случаев, потребует неоднократного повторного обращения к нему. В данной статье мы рассматриваем основные аспекты отдельных глав/модулей «GVP ЕАЭС».

Правила GVP ЕАЭС состоят из 13 глав, схожих по содержанию с соответствующими модулями GVP EU (англ. — *European Union*):

- Определения
- Требования к системе качества
- Мастер-файл системы фармаконадзора
- Инспектирование системы фармаконадзора
- Аудит системы фармаконадзора

- Система управления рисками
- Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты
- Периодический обновляемый отчет по безопасности
- Управление сигналом
- Пострегистрационные исследования безопасности
- Информирование по безопасности
- Меры минимизации риска
- Дополнительный мониторинг

Мастер-файл системы фармаконадзора

Мастер-файл системы фармаконадзора (Pharmacovigilance System Master File, PSMF, МФСФ) — это подробное описание системы фармаконадзора, применяемой держателем регистрационного удостоверения по отношению к данным об одном или нескольких зарегистрированных лекарственных препаратах.

МФСФ предназначен для описания системы фармаконадзора и документирования подтверждения её соответствия требованиям законодательства, он позволяет осуществить планирование и выполнение аудитов системы фармаконадзора держателем РУ, а также инспектирование уполномоченными органами здравоохранения. МФСФ включает обзор системы фармаконадзора держателя РУ, что позволяет сделать её общую оценку регулирующими органами на регистрационном и пострегистрационном этапах.

Составление МФСФ и поддержание информации в нём на актуальном уровне позволяет держателю РУ и уполномоченному лицу по фармаконадзору:

- подтвердить соответствие системы действующим требованиям;
- убедиться в том, что система внедрена согласно требованиям законодательства и Належащей практики фармаконадзора;
- получить информацию о недостатках системы или выявить несоблюдение требований;
- получить информацию о рисках или неэффективности выполнения определённых направлений деятельности по фармаконадзору.

Использование информации МФСФ способствует:

- оптимизации процесса надлежащего управления системой;
- совершенствованию системы фармаконадзора;
- планированию и эффективному проведению инспекций национальными компетентными органами на основании методов оценки рисков.

В Мастер-файле системы фармаконадзора должна быть описана система фармаконадзора одного или более лекарственных препаратов держателя. К разным категориям лекарственных препаратов

держатель РУ может применять разные системы фармаконадзора. Каждая такая система должна быть описана в отдельном Мастер-файле системы фармаконадзора. Эти Мастер-файлы должны в целом охватывать все лекарственные препараты держателя РУ, на которые выдано удостоверение о государственной регистрации.

Структура МФСФ должна содержать следующие обязательные элементы:

- Оглавление
- Список сокращений
- Обязательная информация:
- Уполномоченное лицо по фармаконадзору
- Организационная структура держателя РУ (включает деятельность по фармаконадзору, передаваемую на аутсорсинг)
- Источники получения данных по безопасности
- Компьютерные системы и базы данных
- Процессы
- Применение системы фармаконадзора
- Система качества: процедурные документы, обучение персонала, аудит
- Приложения:
- Перечень лекарственных препаратов, на которые распространяется данный МФСФ.
- Перечень контрактных договорённостей, касающихся делегированной деятельности по фармаконадзору, включая соответствующие лекарственные препараты и территории.
- Перечень задач, делегированных уполномоченным лицом по фармаконадзору.
- Список всех завершённых за 10-летний период аудитов и список запланированных аудитов.
- Перечень показателей деятельности по фармаконадзору.
- Перечень находящихся в ведении держателя регистрационных удостоверений других Мастер-файлов системы фармаконадзора.

Информация в МФСФ должна быть исчерпывающей, правильной и отражать действующую систему фармаконадзора в текущий момент времени, что означает обязательное обновление информации мастер-файла, при необходимости выполнение пересмотра с учётом полученного опыта, технического и научного прогресса, изменений в нормах регулирования. Уполномоченными органами государственного членов может быть запрошен полный МФСФ в любое время (например, при возникновении вопросов по системе фармаконадзора или профилю безопасности лекарственного препарата в ходе оценки заявления на регистрацию лекарственного препарата), он также должен быть постоянно доступен для инспекции независимо от того, было сделано заранее соответствующее уведомление или нет. По запросу держатель РУ предоставляет копию МФСФ в течение 7 рабочих дней.

Инспектирование системы фармаконадзора

В целях подтверждения соблюдения держателями РУ требований и выполнения обязательств по фармаконадзору уполномоченные органы государств ЕАЭС обязаны проводить инспекции держателей РУ или иных организаций, привлечённых держателем РУ для выполнения обязательств по фармаконадзору.

Инспекции должны проводиться инспекторами, назначаемыми национальными регулирующими органами, уполномоченными проводить осмотр помещений, знакомиться с материалами, документами и МФСФ у держателя РУ или иных организаций, привлечённых держателем РУ для выполнения обязательств по фармаконадзору.

Инспекции системы фармаконадзора, как и инспекции других видов деятельности, подразделяют на плановые и внеплановые. Плановые инспекции проводятся в соответствии с предварительно составленной программой инспекций, при этом используется «риск-ориентированный» подход. Внеплановые инспекции проводятся в случае выявления иницирующего фактора (системной проблемы). Иницирующие факторы четко прописаны в рассматриваемом документе, к ним, например, относятся факторы в части соотношения «польза-риск» ЛП, а также в части обязательств по предоставлению информации по безопасности.

Аудит системы фармаконадзора

Аудит представляет собой систематический, упорядоченный, независимый и документированный процесс получения и объективной оценки фактов, характеризующих работу системы фармаконадзора, с целью определения степени выполнения критериев, способствующих улучшению процессов управления рисками, контроля и управления процессами.

Факты состоят из записей, документальных подтверждений или иной информации, которая имеет отношение к критериям аудита и поддаётся проверке. Критерии аудита должны отражать требования, предъявляемые к системе фармаконадзора, в том числе его системе качества, выполняемых процедур по фармаконадзору, которые определяются требованиями законодательства и правил GVP ЕАЭС.

Система управления рисками

Применение любого лекарственного препарата связано с определёнными рисками. **Риск** — это вероятность возникновения последствия чего-то. Термин «риск» не всегда, но часто указывает на нечто негативное. В случае лекарственного препарата понятие «риск» ассоциируется с понятием «нежелательная реакция» (НР).

Полагаясь на *спонтанные сообщения*, можно принимать такие экстренные регулирующие решения, как отзыв лекарства с рынка, отсрочка или аннулирование регистрации. Однако принятие только радикальных мер может стать причиной уменьшения пользы для целевой популяции больных. Такого рода решения возможны только в том случае, если соотношение «польза-риск» является неприемлемым или риски выходят из-под контроля и становятся управляемыми. Очевидным является тот факт, что предупреждение возникновения неблагоприятных последствий фармакотерапии более целесообразно, чем применение мер по их устранению, поэтому произошло смещение акцентов при осуществлении фармаконадзора в сторону *управления рисками*.

Основная цель управления рисками — это обеспечение применения лекарственного препарата при максимально возможном превышении пользы над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом.

Управлять необходимо важными рисками, которые оказывают влияние на соотношение «польза-риск», увеличивая компоненту риска в этом соотношении. Такие риски могут быть идентифицированными, для них существуют адекватные доказательства связи неблагоприятного последствия с применением определённого лекарственного препарата. Потенциальные риски — неблагоприятные последствия фармакотерапии, в отношении которых существует подозрение на наличие их связи с определённым лекарственным препаратом, но данная взаимосвязь не была подтверждена надлежащим образом. К важным рискам также может относиться и «отсутствующая информация», то есть недостаток клинически значимых сведений по безопасности или об особенностях применения ЛП у определенных групп пациентов (например, у беременных, детей).

Если не управлять рисками, связанными с применением лекарственных препаратов, это может привести к *кризису*, который отразится на состоянии здоровья населения, на производителях лекарств и регулирующих органах.

Таким образом, управление рисками является единственным способом решения проблемы после выявления важного риска.

План управления рисками (*Risk management plan*, ПУР) — это подробное описание системы управления рисками.

В ПУР должна быть представлена оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата. При этом ПУР должен быть пропорционален рискам. Проведение пострегистрационного исследования безопасности (ПРИБ) или эффективности может быть условием регистрации, что также должно быть отображено в ПУР, как и результативность мероприятий по управлению рисками. С учётом того, что все процессы в фармаконадзоре должны быть

прозрачными, уполномоченные органы обеспечивают взаимную доступность отчётов по результатам оценки представляемых ПУР и резюме ПУР через соответствующий веб-портал.

Существует 3 стадии управления рисками:

- характеристика полного профиля безопасности лекарственного препарата;
- планирование деятельности по фармаконадзору для определения характера рисков и идентификации новых рисков, а также пополнение знаний о профиле безопасности лекарства;
- планирование и внедрение мер по минимизации и снижению рисков, а также оценка их действенности.

Структура ПУР включает в себя 7 информационных частей:

- Часть I. Обзорная информация по лекарственному препарату
- Часть II. Спецификация по безопасности
 - Модуль CI: Эпидемиология показания(ий) по целевой(ым) популяции(ям)
 - Модуль CII: Доклиническая часть
 - Модуль CIII: Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований
 - Модуль CIV: Популяции, не изученные в ходе клинических исследований
 - Модуль CV: Пострегистрационный опыт применения
 - Модуль CVI: Дополнительные требования к спецификации по безопасности
 - Модуль CVII: Идентифицированные и потенциальные риски
 - Модуль CVIII: Обобщённая информация по проблемам безопасности
- Часть III. План по фармаконадзору
- Часть IV. План пострегистрационных исследований эффективности
- Часть V. Меры минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)
- Часть VI. Резюме Плана управления рисками
- Часть VII. Приложения

Если ПУР составляется на несколько лекарственных препаратов, для каждого из них должна быть предусмотрена отдельная часть.

Часть I «Обзорная информация по лекарственному препарату» должна содержать следующие обязательные элементы:

- Информация об активном веществе:
 - Активное(ые) вещество(а)
 - Фармакотерапевтическая(ие) группа(ы) (код АТХ/АТС)
 - Название держателя РУ
 - Дата и страна первой регистрации в мире (если применимо)

- Дата и страна, в которой было начато медицинское применение (если применимо)
- Количество лекарственных препаратов, которые включены в ПУР
- Административная информация о ПУР:
 - Дата окончания сбора данных в рамках текущего ПУР
 - Дата представления и номер версии
 - Перечень всех частей и модулей ПУР с представлением информации о дате и версии ПУР, в рамках которого в последний раз обновлялась и/или представлялась часть/модуль
- Информация для каждого лекарственного препарата, включённого в ПУР:
 - Торговое(ые) наименование(ия) в государствах — членах ЕАЭС
 - Краткое описание лекарственного препарата, включающее:
 - химический класс
 - краткое описание механизма действия
 - важная информация о его составе (например, происхождение активного вещества)
- Показание:
 - одобренные (если применимо)
 - предлагаемые (если применимо)
- Режим дозирования:
 - одобренный (если применимо)
 - предлагаемый (если применимо)
- Лекарственные формы и дозировка:
 - одобренная (если применимо)
 - предлагаемая (если применимо)
- Общемировой регуляторный статус с разбивкой по странам (дата регистрации/отказа, дата размещения на рынке, текущий статус регистрации, пояснительные комментарии)

Основным разделом ПУР, на котором базируются все активности по фармаконадзору и минимизации рисков, является **часть II «Спецификация по безопасности»:**

- Спецификация по безопасности должна представлять собой резюме:
 - важных идентифицированных рисков лекарственных препаратов
 - важных потенциальных рисков
 - важной отсутствующей информации
- Спецификация безопасности в ПУР включает:
 - 8 основных модулей
 - дополнительные элементы:
 - параметры качества лекарственных препаратов и их влияние на профиль безопасности и эффективности лекарственных препаратов
 - риски, связанные с формой выпуска и т. д.
 - иные аспекты, модифицирующие профиль безопасности

Заявитель должен определиться, достаточно ли будет рутинного фармаконадзора, или существует необходимость дополнительных мер по нему, которые также должны быть представлены в соответствующем ПУР.

Часть III «План по фармаконадзору» помогает исследовать, изучить проблемы безопасности лекарственных препаратов, получить дополнительную информацию относительно важных рисков, включая недостающую информацию, однако он не минимизирует риски.

Целью плана по фармаконадзору является определение того, каким образом держатель РУ планирует далее:

- выявление новых проблем по безопасности;
- анализ/исследования известных проблем по безопасности, включая определение факторов риска;
- исследования потенциальных проблем по безопасности;
- определение методов получения важной отсутствующей информации.

План по фармаконадзору должен быть основан на проблемах по безопасности, обобщённых в модуле CVIII раздела II.

Деятельность по фармаконадзору подразделяется на рутинные и дополнительные мероприятия.

Часть IV «Планирование пострегистрационных исследований эффективности» посвящена исследованиям исключительно одобренных показаний.

Приводится краткая оценка необходимости проведения дальнейших исследований по следующим аспектам:

- применимость данных об эффективности для всех пациентов в целевой популяции;
- факторы, которые могут повлиять на эффективность лекарственного препарата в повседневной медицинской практике;
- вариабельность терапевтического эффекта в субпопуляциях.

Приводится сводная таблица запланированных исследований с указанием сроков и основных этапов выполнения.

В части V ПУР «Меры минимизации риска» заявитель обосновывает и представляет, каким путём он намерен минимизировать важные риски, если таковые существуют.

Мероприятия по минимизации рисков представляют собой действия, направленные на:

- предотвращение развития нежелательных явлений (НЯ);
- снижение частоты развития или степени тяжести НЯ;

- минимизацию неблагоприятных последствий воздействия на пациента при развитии НЯ лекарственных препаратов.

Для минимизации рисков в определённых ситуациях бывает достаточно рутинных мер, а иногда требуется проведение дополнительных мероприятий.

Рутинные меры распространяются на все лекарственные препараты и включают мероприятия, которые проводятся в отношении каждого лекарства.

К рутинным мерам относятся изменения в:

- маркировке;
- содержании Инструкции по медицинскому применению;
- краткой информации о препарате;
- ограничении количества готовых лекарственных форм в упаковке;
- правовом статусе лекарственного препарата (перевод из безрецептурного в рецептурный отпуск).

Инструкция по медицинскому применению представляет собой контролируемый и стандартизуемый формат информирования медицинских и фармацевтических работников, а также пациентов о лекарственных препаратах.

При ограничении количества единиц выписанного лекарства пациент вынужден обращаться к лечащему врачу через определённые меньшие промежутки времени, что оптимизирует процесс контроля его состояния и сократит время его нахождения без соответствующего наблюдения.

Выпуск упаковок на небольшое количество дозированных единиц (в особых случаях — на одну дозированную единицу) также может быть полезным в случае, если одним из основных рисков считается передозировка.

Контроль условий, при которых лекарственный препарат делается доступным, может помочь снизить риски, связанные с его использованием или неправильным применением, т. е. подлежит ли лекарственный препарат продаже по рецепту или без рецепта. Он также может ограничивать места распространения (например, только в стационарном учреждении).

Рецептурные лекарственные препараты иногда необходимо классифицировать как препараты, которые можно приобрести только по специальному рецепту (например, наркотики или сильнодействующие препараты).

Дополнительные меры должны быть научно обоснованными, разрабатываться и выполняться квалифицированными специалистами. Любые дополнительные мероприятия следует чётко ориентировать на цели минимизации рисков. К дополнительным мерам по минимизации риска относится проведение обучения или осуществление контроля поставок.

Обучающие материалы не должны носить рекламный характер, при их создании дизайн и используемые формулировки полезно согласовать со специалистами в области здравоохранения, коммуникаций, а также пациентами. Рекомендуется «пилотировать» материалы перед запуском.

Регулярно следует оценивать эффективность мероприятий по минимизации рисков и проводить в случае необходимости их коррекцию.

Часть VI «Резюме Плана управления рисками»

должно быть доступно общественности и включать ключевые элементы ПУР с особым выделением:

- мероприятий по минимизации рисков;
- важной информации об идентифицированных и потенциальных рисках;
- важной отсутствующей информации.

Данный раздел ПУР должен содержать обобщённую информацию из частей II (модуль I, VIII), IV, V:

- обзор эпидемиологии (заболеваемости, распространённости и т. д.);
- обобщённые данные по оценке эффективности (пользы);
- информацию по проблемам безопасности (на языке, понятном широкой общественности); включая:
 - частоту и степень тяжести состояний, обусловленных проблемами безопасности;
 - причины возникновения важных потенциальных рисков (например, риск характерен для соединений данного класса, но не был выявлен в клинических исследованиях данного лекарственного препарата);
 - в отношении важной отсутствующей информации указывается, как она может повлиять на целевую популяцию;
- обобщённую информацию по мероприятиям по минимизации рисков в отношении каждой из проблем безопасности;
- план пострегистрационного развития (в отношении оценки эффективности и фармаконадзора);
- изменения, внесённые в ПУР (краткое резюме изменений в хронологическом порядке).

Часть VII «Приложения к Плану управления рисками»

- должна содержать следующие приложения:
- Текущая версия (или предлагаемая, если лекарственный препарат не зарегистрирован) «Общей характеристики лекарственного препарата», «Инструкции по медицинскому применению» и листка-вкладыша.
 - Краткий обзор выполняемых и завершённых программ клинических исследований.
 - Краткий обзор выполняемых и завершённых программ фармакоэпидемиологических исследований.

- Протоколы предлагаемых и проводимых исследований по части III ПУР.
- Специальные формы последующего наблюдения за НР.
- Протоколы предлагаемых и проводимых исследований по части IV ПУР.
- Новые доступные отчёты об исследованиях.
- Подробная информация о предложенных дополнительных мероприятиях по минимизации рисков (если применимо).
- Другие вспомогательные данные (включая ссылочный материал).

Требования к представлению ПУР

Согласно GVP ЕАЭС, представление ПУР может потребоваться в любое время в течение всего жизненного цикла лекарственного препарата.

ПУР представляется в следующих случаях:

- При первичной подаче заявления на государственную регистрацию:
 - ранее не зарегистрированного действующего вещества;
 - ранее не зарегистрированной комбинации действующих веществ;
 - лекарства биологического происхождения.
- По требованию национального регулирующего органа:
- При внесении значительных изменений в существующее удостоверение о государственной регистрации, область применения, аспекты производственного процесса:
 - новая лекарственная форма;
 - новый способ введения;
 - новый способ производства биотехнологических препаратов;
 - введение педиатрических показаний;
 - другие значительные изменения в показаниях;
- если существует проблема безопасности, оказывающая влияние на соотношение пользы и риска;
- при продлении удостоверения о государственной регистрации, если в отношении лекарственного препарата имеется существующий ПУР.

Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты

Регулирующим органам и держателям РУ следует принимать соответствующие меры, чтобы проводить сбор и упорядочение всех сообщений о подозреваемых НР, связываемых с применением лекарственного препарата, полученных из различных источников *без предварительного запроса* и поступивших *по запросу*.

Сообщения, полученные не по запросу

Спонтанное сообщение (spontaneous report) — это сообщение, которое специалист системы здравоохранения, пациент или потребитель направляют в адрес регулирующего органа, держателя РУ или другой организации без предварительного запроса со стороны последних и которое описывает одну или более подозреваемых НР у пациента, которому назначался один или более ЛП.

К спонтанным не относятся сообщения, полученные в ходе исследований или иных форм организованного сбора данных.

Первоисточником подозреваемой НР является лицо, которое представило информацию о случае развития НР. Если информация об одной НР поступает от нескольких первоисточников, таких как работник системы здравоохранения, пациент или потребитель, данные по всем источникам должны быть включены в раздел «Данные сообщающего лица» формы-извещения о НР.

Стимулированное получение сообщений, являющееся следствием обращений к специалистам системы здравоохранения, публикаций в прессе, опроса специалистов системы здравоохранения или судебных исков в отношении класса лекарственного препарата, следует также считать спонтанными сообщениями.

Сообщения пациента или потребителя о НР следует обрабатывать как спонтанные сообщения независимо от последующего медицинского подтверждения. В случае получения спонтанного сообщения, в котором отсутствует указание о наличии *причинно-следственной связи*, данное сообщение рассматривается как НР.

Все поступающие спонтанные сообщения, представляемые работниками системы здравоохранения, пациентами или потребителями, рассматриваются как подозреваемые НР исходя из того, что их представление содержит предположение первоисточника сообщения о наличии взаимосвязи.

Исключение составляют сообщения, в которых автором сделано указание об отсутствии взаимосвязи между НЯ и приёмом подозреваемого лекарственного препарата.

Сообщения о нежелательных реакциях, опубликованные в медицинской литературе. Научно-медицинская литература является важным источником информации для мониторинга профиля безопасности и соотношения «польза-риск» препарата, особенно для обнаружения новых сигналов. Необходимо проводить систематический обзор литературы (например, из Medline, Excerpta Medica, Embase, elibrary.ru, местных медицинских изданий), предпочтительно не реже **1 раза в неделю**, с целью выявления сообщений о подозреваемых НР, в том числе абстрактов в материалах конференций или монографий.

Если в публикации упоминается несколько лекарственных препаратов, то необходимо рассматривать только те из них, которые определяются автором(ами) публикации как имеющие по меньшей мере возможную причинно-следственную взаимосвязь с выявленными подозреваемыми НР.

Сообщения, оценённые как валидные, подлежат представлению в уполномоченные органы согласно требованиям действующего законодательства.

Отсчёт времени, установленного для представления сообщения о НР, начинается с момента, когда появилась информация о НР, отвечающая требованиям по минимальной информации для срочного сообщения.

Следует оформлять один случай НР для каждого идентифицируемого пациента, о котором сообщается, и в сообщении следует представлять важную для оценки медицинскую информацию.

Ссылку(и) на публикацию следует приводить как источник сообщения о НР.

Сообщения из других источников. Если становится известно о сообщении о подозреваемой НР из немедицинского источника, например из непрофильной прессы или других средств информации, его следует обрабатывать как спонтанное сообщение. Следует приложить все усилия, чтобы проработать случай для получения минимальной необходимой информации, которая представляет собой валидное сообщение о НР.

Информация о подозреваемых нежелательных реакциях из Интернета или цифровых средств информации. Следует регулярно просматривать Интернет или цифровые средства информации на наличие потенциальных сообщений о подозреваемых НР. В данном контексте цифровые средства информации считаются спонсируемыми компанией, если держатель РУ владеет, оплачивает или контролирует их. Следует обеспечить такую периодичность просмотра указанных источников, чтобы выполнялось требование по времени представления потенциальных валидных сообщений о НР в уполномоченные органы, считая с даты, когда информация была размещена.

Рекомендуется активный мониторинг специальных интернет-сайтов или цифровых средств информации, таких как сайты поддержки пациентов с определёнными заболеваниями, чтобы проверять, описывают ли они важные вопросы безопасности, которые могут потребовать составления сообщения в соответствии с действующими требованиями. Периодичность мониторинга этих сайтов или цифровых средств информации должна определяться рисками, связанными с мониторируемым лекарственным препаратом.

В отношении случаев НР из Интернета или цифровых средств информации идентифицируемость составителя сообщения относится к существованию

реального лица, то есть возможности проверить правильность контактных данных составителя отчёта (например, был представлен действительный адрес электронной почты). Контактные данные следует использовать только для целей фармаконадзора. Если отсутствует страна первоисточника, то следует указывать страну, где информация была получена, в зависимости от того, где выполняется мониторинг.

Если становится известно о сообщении о подозреваемой НР, описанной в цифровых средствах информации, следует оценить сообщение, чтобы определить, подпадает ли оно под требования о выполнении срочного информирования уполномоченных органов.

Сообщения, полученные по запросу

Сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу — это сообщения, полученные от систем организованного сбора данных, которые включают клинические исследования, неинтервенционные исследования, регистры, персонализированные программы использования незарегистрированных лекарственных препаратов, другие программы использования незарегистрированных лекарственных препаратов в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания и мониторинга заболеваний, опросы пациентов или медицинских работников или сбор данных по эффективности или приверженности пациентов к лечению.

Сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу, не следует считать спонтанными сообщениями.

Сообщения о НР, полученные по запросу, следует классифицировать как сообщения, полученные в ходе исследований, и выполнять соответствующую оценку причинно-следственной связи с целью их соответствия условиям срочного представления сведений в уполномоченные органы.

Валидация сообщений

Срочному представлению в уполномоченные органы подлежат только индивидуальные сообщения о НР, которые имеют положительные результаты валидации на наличие **минимальной требуемой информации**, которая включает:

- идентификацию заявителя;
- идентификацию пациента;
- наличие по меньшей мере одного подозреваемого лекарства;
- наличие по меньшей мере одной подозреваемой НР.

Отсутствие одного из четырёх содержательных элементов минимальной информации означает, что случай считается неполным и не подлежит процедуре срочного представления сообщения о нежелательных реакциях.

Если первоисточник сделал утверждение, что исключается наличие причинно-следственной связи между назначением лекарственного препарата и НЯ, и получатель (уполномоченный орган здравоохранения или держатель РУ) согласен с этим, сообщение определяется как **невалидное** индивидуальное сообщение о НЯ, поскольку минимальная требуемая информация является неполной.

Сообщение также определяется как невалидное, если сообщается, что пациент перенёс НР, и не представлено указание или описание перенесённой НР.

При сборе сообщений о подозреваемых НР через Интернет или цифровые средства информации термин «идентифицируемый» относится к возможности проверки существования заявителя и пациента.

Уполномоченные органы и держатели РУ должны проявлять должную тщательность в работе по сбору недостающих данных в сообщениях. Тем не менее сообщения о НР, по которым минимальная информация является неполной, следует регистрировать в рамках системы фармаконадзора для использования в текущей деятельности по оценке безопасности.

Если одной стороне (уполномоченному органу здравоохранения или держателю РУ) становится известно, что заявитель мог сообщить о подозреваемой НР также другой заинтересованной стороне, сообщение тем не менее следует считать валидным. Сообщение о НР должно включать всю важную информацию, необходимую для обнаружения дублирующего сообщения.

В случае *пострегистрационных неинтервенционных исследований*, если имеется несогласие между исследователем и держателем РУ или компанией-организатором клинического исследования в оценке причинно-следственной связи между назначением подозреваемого лекарственного препарата и развитием НР, не следует переводить случай в более низкую по степени достоверности взаимосвязи категорию. В сообщении о НР следует представить мнения исследователя, компании-организатора и держателя РУ.

Последующая работа с сообщениями о НР

При первоначальном получении сообщения о подозреваемых НР информация в них может быть неполной. В этих случаях следует получить дополнительную подробную информацию, являющуюся важной для научной оценки случаев развития НР.

Методы последующей работы следует нацелить на оптимизацию сбора недостающей информации. Насколько возможно, следует получать письменное подтверждение сведений, представленных устно.

В случаях, когда информация получена непосредственно от пациента или потребителя, предполагающего наличие НР, и является неполной, следует предпринять попытки получения согласия на контакт с соответствующим медицинским работником, чтобы получить дополнительную информацию. Если меди-

цинский работник подтвердил (полностью или частично) такой случай, следует точно отразить данную информацию в индивидуальном сообщении о НР.

В отношении подозреваемых НР, связанных с лекарственным препаратом биологического происхождения, особую важность имеет точная идентификация соответствующего лекарственного препарата в отношении его изготовления. Поэтому следует принимать все надлежащие меры для точного указания торгового названия лекарства и номера партии.

Управление данными

Электронные данные и бумажные сообщения о подозреваемых НР следует хранить и обращаться с ними таким же образом, как и с другими медицинскими записями, включая выполнение требований по обеспечению конфиденциальности в отношении идентифицируемости пациентов и заявителей, и в соответствии с требованиями национального законодательства о защите персональных данных.

При вводе данных в электронные базы используется специальная терминология, которая должна систематически мониториться и валидироваться. Персонал должен быть проинструктирован в части ввода данных по использованию терминологии, квалификация персонала должна периодически подтверждаться.

Сообщения о НР, полученные от заявителя, следует обрабатывать непредвзято, без внесения изменений и приписываний. Сообщения должны включать дословный текст, используемый в первоисточнике, или его точный перевод. Исходный дословный текст следует кодировать с использованием соответствующей терминологии.

Хранение данных в электронном виде должно обеспечивать прослеживаемость («документальный след») всех введённых или изменённых данных, в том числе даты и источников полученных данных, а также даты и места, в которое данные передаются.

Следует регулярно проверять базы данных для обнаружения и обработки дублирующих сообщений о НР.

Управление качеством

Уполномоченным органам здравоохранения и держателям РУ следует иметь систему управления качеством, чтобы гарантировать соответствие необходимым стандартам на каждой стадии обращения с сообщениями о НР: сбор, передача, управление, кодирование и архивирование данных, валидация и оценка случая, получение последующей информации и представление индивидуальных сообщений о НР.

Следует проводить соответствующее обучение персонала, который непосредственно ведёт деятельность по фармаконадзору, а также персонала других отделов, которые могут получать или обрабатывать сообщения по безопасности (например, отдел кли-

нической разработки, продаж, медицинской информации, юридический, контроля качества). Обучение должно включать соответствующие разделы законодательства и руководств в сфере фармаконадзора, а также специальное обучение по обработке отчётов.

Особые ситуации

Беременность. Следует обеспечить последующее отслеживание случаев, в которых эмбрион или плод могли подвергаться воздействию лекарств (посредством либо воздействия на мать, либо передачи препарата через сперму после воздействия на отца), чтобы собрать информацию об исходе беременности и возможном влиянии на развитие ребёнка. Если действующее вещество (или один из его метаболитов) имеет длительный период полувыведения, это следует принимать во внимание при оценке возможности воздействия на плод, в случае если препарат принимался до зачатия.

Следует обеспечить наличие наиболее подробных сведений в сообщениях о воздействии лекарств во время беременности с целью возможности выполнения оценки причинно-следственной связи. Для этих случаев могут быть разработаны и использоваться стандартные вопросники.

Серьёзные нежелательные реакции во время беременности, которые подлежат **срочному** репортированию в уполномоченные органы:

- врождённые аномалии или отставание в развитии у плода или ребёнка;
- смерть плода и самопроизвольный аборт;
- подозреваемые НР у новорождённого, которые классифицируются как серьёзные.

Не подлежат срочному репортированию случаи о:

- прерывании беременности без информации о врождённом пороке развития;
- воздействии ЛП на течение беременности без данных об исходе или сообщения, в которых имеется нормальный исход, поскольку не имеется подозреваемой НР.

Однако данные сообщения следует обрабатывать, как и другие сообщения о НР.

В определённых случаях все сообщения о воздействии лекарственных препаратов в период беременности могут подлежать срочному сообщению в уполномоченные органы. Данное условие может быть включено в ПУР и, как правило, обусловлено наличием противопоказания по применению ЛП во время беременности или его выраженной тератогенностью и необходимостью обязательного тщательного последующего мониторинга.

Следует незамедлительно уведомлять уполномоченные органы о выявлении сигнала о возможном тератогенном эффекте (например, группа сходных аномальных исходов).

Кормление грудью. Следует сообщать о подозреваемых НР, которые имеются у младенцев после воздействия лекарственного препарата при его проникновении в грудное молоко.

Использование лекарственных препаратов в педиатрии и у пожилых людей

Следует прилагать все возможные усилия для указания возраста или возрастной группы пациента, чтобы иметь возможность установить потенциальные сигналы о безопасности, характерные для определённой возрастной группы населения.

Если использование ЛП распространено среди групп пациентов, не включённых в одобренную Инструкцию по медицинскому применению, важно, чтобы осуществлялся мониторинг безопасности.

Сообщения о передозировке, злоупотреблении, неправильном применении, медицинских ошибках или воздействии, связанном с профессиональной деятельностью. В случае если передозировка, злоупотребление, неправильное применение, медицинская ошибка, воздействие, связанное с профессиональной деятельностью, не привели к развитию НР, они не подлежат процедуре срочной отчётности в уполномоченные органы. Эти данные следует учитывать в соответствующем ПООБ и ПУР, если это применимо. Если эти сообщения содержат данные по безопасности, влияющие на соотношение «польза-риск» лекарственного препарата, о них следует уведомлять уполномоченные органы в соответствии с требованиями законодательства.

Отсутствие терапевтической эффективности. Сообщения об отсутствии терапевтической эффективности следует регистрировать.

Данные сообщения не подлежат срочной отчётности в уполномоченные органы; они учитываются в ПООБ.

В определённых случаях может потребоваться представление сообщений об отсутствии терапевтической эффективности **в течение 15-дневного срока:**

- угрожающие жизни инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами либо развитием нового устойчивого штамма бактерии, ранее считавшегося восприимчивым;
- если подозреваемыми лекарственными препаратами являются вакцины и контрацептивы.

В отношении вакцин следует сообщать о случаях отсутствия эффективности, в частности, чтобы выделить потенциальные сигналы о сниженной иммуногенности в подгруппе вакцин, сниженном иммунитете или замещении штамма. Такие сигналы могут потребовать оперативных действий и дальнейшего изучения в ПРИБ.

Срочное представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности лекарственных препаратов

Представлению в уполномоченные органы подлежат только сообщения о НР, *прошедшие валидацию*. Отсчёт времени начинается с того момента, когда репортеру стала доступна информация по 4 минимальным критериям (см. выше).

Если была привлечена Контрактная исследовательская организация (КИО) для сбора информации по безопасности лекарственных препаратов, выполнения поиска в литературе и/или составления сообщений о НР (переданы функции фармаконадзора), то необходимо, чтобы у КИО были прописаны СОП с временными шкалами процедуры обработки НР и обязанностью представлять сообщения о НР в уполномоченные органы.

Следует избегать дублирования представления сообщений в уполномоченные органы.

Если получена дополнительная *важная* информация в отношении ранее представленного сообщения о НР, отсчёт времени для составления последующего сообщения начинается снова для подачи последующего сообщения от даты получения важной последующей информации.

Несущественная дополнительная информация включает:

- обновлённые комментарии по оценке случаев;
- исправления ошибок в предыдущей версии случая.

Требования по срочному представлению сообщений о нежелательных реакциях

Держатели РУ в срок **до 15 календарных дней от даты получения** держателем РУ или его представителем *минимальной требуемой информации*, сообщают в уполномоченный орган государства-члена ЕАЭС сведения о:

- серьёзной нежелательной реакции на лекарственный препарат, выявленной на территории государства-члена;
- серьёзной непредвиденной нежелательной реакции на лекарственный препарат, выявленной на территориях иных государств.

Установленный срок уведомления применяется к первичной и к последующей информации о НР.

Способ и форма представления сообщений о нежелательных реакциях. Индивидуальные сообщения о НР следует представлять в уполномоченный орган государства ЕАЭС в электронном виде.

Формат индивидуальных сообщений о НР должен соответствовать руководству Международной конференции по гармонизации технических требований к ЛП (ICH) «Управление данными по клинической безопасности — элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций» (E2B).

При составлении сообщений о НЯ следует руководствоваться Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, Всемирной организации здравоохранения (МКБ-10) или терминологией, рекомендованной действующей версией Медицинского словаря терминологии регуляторной деятельности ICH (MedDRA).

Требования по срочному представлению иной информации по безопасности лекарственного средства. В срок **не более 15 календарных дней** подлежит срочному представлению информация, которая может свидетельствовать об изменениях в соотношении «польза-риск» лекарственного средства, а именно:

- а) превышение ожидаемой частоты СНР, которое может оказать влияние на соотношение «польза-риск»;
- б) ограничения в распространении лекарственного препарата, отзыв лекарственного препарата с рынка, непродление, аннулирование или приостановка действия РУ на территории других стран по причинам, связанным с безопасностью и эффективностью, инициированные регулирующими органами или держателями РУ;
- в) внесение существенных изменений в рекомендации по медицинскому применению на территории других стран по причинам, связанным с безопасностью;
- г) проблема по безопасности, выявленная в ходе неинтервенционного пострегистрационного, клинического или доклинического исследования;
- д) данные по безопасности, установленные в результате деятельности по выявлению сигнала;
- е) проблемы по безопасности, связанные с применением off-label (применение препарата по неутверждённым показаниям);
- ж) проблемы по безопасности, связанные с ошибочной информацией в Инструкции по медицинскому применению или в маркировке;
- з) недостаточная эффективность (или её отсутствие) при патологии, представляющей угрозу для жизни, а также вакцин и контрацептивных средств;
- и) проблемы по безопасности, обусловленные поставками сырья.

Также срочному репортированию подлежат:

- подозреваемые НР, связанные с дефектом качества или фальсифицированными ЛП;
- подозреваемая передача инфекционного агента через ЛП.

Периодически обновляемый отчёт по безопасности

ПООБ представляет собой документ по фармаконадзору, который позволяет держателю РУ представлять оценку соотношения «польза-риск» ЛП на определенных этапах пострегистрационного периода.

Такая оценка должна носить непрерывный характер на протяжении всего жизненного цикла ЛП. Информация по безопасности и эффективности ЛП собирается на протяжении определенного промежутка времени, который составляет отчетный период.

ПООБ и ПУР дополняют друг друга. Представление их в уполномоченные органы зависит от того, на каком этапе жизненного цикла находится лекарственный препарат. Главной целью ПООБ является интегрированная пострегистрационная оценка риска и пользы, в то время как целью ПУР является пре- и пострегистрационное управление балансом риска и пользы и планирование. ПООБ рассматривает общий профиль безопасности как часть интегрированной оценки риска и пользы ЛП в установленные временные периоды, поэтому в нем рассматривается гораздо более широкий диапазон возможных НР. При этом лишь небольшая часть рисков будет классифицироваться как важные идентифицированные или важные потенциальные риски и рассматриваться в качестве проблем по безопасности в рамках ПУР.

Подготавливается один ПООБ для всех лекарственных препаратов, содержащих одно и то же действующее вещество или комбинацию действующих веществ по всем одобренным показаниям, способам введения, формам выпуска и режимам дозирования. В определенных случаях может потребоваться представление данных по отдельным показаниям, формам выпуска, способам введения или режимам дозирования в отдельном разделе ПООБ с соответствующим отражением аспектов профиля безопасности, без подготовки отдельного ПООБ. Подготовка отдельного ПООБ может быть обоснована в исключительных случаях, например, при наличии формы выпуска ЛП с полностью отличными показаниями к медицинскому применению.

Периодичность и сроки представления ПООБ определяются согласно перечню, утверждаемому уполномоченными органами государств ЕАЭС.

Для лекарственных препаратов, международное непатентованное наименование (МНН) или группировочное наименование (ГН) которых не включено в указанный перечень, периодичность представления ПООБ составляет:

- каждые 6 месяцев от международной даты регистрации на протяжении первых 2 лет;
- ежегодно на протяжении последующих 2 лет;
- далее — каждые 3 года.

Срок подачи ПООБ от даты окончания сбора данных составляет **не более 90 календарных дней**.

ПООБ подлежит подаче незамедлительно, в срок **до 60 календарных дней** от даты получения письменного запроса уполномоченного органа государства ЕАЭС.

ПООБ подлежат подаче в электронном виде с возможностью текстового поиска на русском или ан-

глийском языках с обязательным переводом на русский язык следующих разделов:

- краткого изложения основного содержания;
- интегрированного анализа соотношения «польза-риск» по одобренным показаниям;
- заключения.

По запросу уполномоченного органа необходимо **в течение 30 календарных дней представить перевод на русский язык** других разделов ПООБ.

Управление сигналом

Термин «сигнал» в фармаконадзоре — это информация, поступающая из одного или нескольких источников, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между воздействием лекарственного препарата и нежелательным явлением (НЯ) или совокупностью взаимосвязанных нежелательных явлений, оцениваемая как достаточная для дальнейших действий по верификации сигнала.

Таким образом, сигнал — это новая информация о потенциальном риске применения ЛП. Сигналом может быть ещё неизвестное НЯ или изменение тяжести, характера, частоты уже известной НР. Сигнал безопасности позволяет выдвинуть гипотезу о новом риске применения ЛП, собственно, он сам является гипотезой, которая требует дальнейшей тщательной проверки.

Источники получения сигнала включают в себя все данные, получаемые при применении ЛП. Например, это могут быть спонтанные сообщения. Для генерирования сигнала обычно необходимо более 1 сообщения с однотипной информацией. При этом учитывается серьезность события и качество сообщений. В исключительных случаях даже одного качественного сообщения с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи между развитием НР и приемом ЛП может быть достаточно для генерации сигнала (например, случай развития анафилактического шока или эпидермального некролиза или апластической анемии).

Процесс обработки сигналов

Процесс обработки сигналов включает в себя следующие этапы:

- а) выявление сигнала;
- б) валидация сигнала;
- в) анализ;
- г) оценка сигнала;
- д) рекомендации по дальнейшим действиям;
- е) обмен информацией.

Указанная логическая последовательность работы с сигналом может изменяться в зависимости от источника информации.

Выявление сигнала

Для выявления сигналов в настоящее время используются качественные и количественные методы. При выборе метода, прежде всего, необходимо учитывать объем получаемых данных. Качественные методы (например, обзор индивидуальных отчетов по безопасности) позволяют проводить оценку небольшого количества сообщений, но будут малоэффективны при работе с большими электронными базами данных. Для обнаружения сигналов в таких базах применяются количественные методы с использованием принципов непропорциональной статистики. Статистические методы позволяют проводить автоматизированный скрининг соответствующих индивидуальных сообщений. Следует помнить, что генерированный с использованием любого количественного метода сигнал требует обязательной последующей клинической оценки, которая проводится квалифицированным экспертом.

Работа по выявлению сигнала должна проводиться регулярно в соответствии с установленной периодичностью.

Валидация сигнала

Валидация сигнала — это процесс первичной оценки данных, на основании которых был генерирован сигнал. Необходимо убедиться, что имеющаяся документация достаточна для предположения наличия потенциальной причинно-следственной связи между приёмом подозреваемого ЛП и новым НЯ или новым аспектом известной НР.

На этапе валидации сигнала принимается во внимание:

- Клиническая значимость, в том числе:
 - уровень и качество доказательств (экспозиция препарата, количество и качество сообщений, наличие временной связи, правдоподобный механизм НР с учётом известных или предполагаемых фармакологических свойств подозреваемого препарата или класса препаратов, реакция на отмену и повторное назначение, наличие альтернативных объяснений);
 - серьёзность и тяжесть НР, её исходы;
 - новизна реакции;
 - возможность нового лекарственного взаимодействия;
 - развитие НР в особых группах пациентов.
- Отсутствие информации о новом сигнале:
 - в справочной информации о безопасности препарата, в инструкции по медицинскому применению;
 - в периодически обновляемых отчетах по безопасности ЛП, в планах управления рисками.
- Наличие информации о новом сигнале в других источниках:

- литературные данные;
- экспериментальные данные;
- в более крупных базах данных (например, объединенные базы данных;
- уполномоченных органов стран, входящих в ЕАЭС, EudraVigilance, Vigibase и др.).

Валидированный сигнал требует дальнейшей его оценки. Сигнал, который был генерирован, но не прошел этап валидации, должен оставаться под контролем. Держатели РУ и уполномоченные органы обеспечивают отслеживание и сбор дополнительной информации по таким сигналам.

Анализ сигнала

Ключевым моментом в процессе управления сигналом является своевременное выявление валидированных сигналов, которые могут повлиять на общественное здоровье или оценку соотношения «польза-риск» при медицинском применении ЛП. Такие сигналы имеют приоритетное значение и должны анализироваться без задержки.

В процессе выделения приоритетных сигналов учитывают многие факторы, в частности:

- а) уровень и согласованность доказательств (биологическая и фармакологическая достоверность, большое количество случаев, быстрый их рост за непродолжительный период времени, поступление информации из разных источников или стран);
- б) влияние НР на пациента (серьёзность, тяжесть, обратимость, возможность предотвратить её развитие, клинические исходы);
- в) влияние на общественное здоровье (степень использования ЛП в общей популяции и в отдельных группах повышенного риска — беременные, дети, пожилые; возможность неправильного применения ЛП, совершения ошибки и др.).

К приоритетным могут быть отнесены сигналы, выявленные в период решения вопроса о регистрации нового действующего вещества, сигналы на конкретные ЛП или явления, которые находятся под особым контролем уполномоченных органов или потенциально могут привлечь высокое внимание средств массовой информации.

Оценка сигнала

Целью оценки валидизированного сигнала является определение степени достоверности причинно-следственной связи между нежелательной реакцией и подозреваемым ЛП, а также решение вопроса о необходимости сбора дополнительных данных или принятия регуляторных мер.

В отношении нового сигнала о серьезной или тяжелой НР, когда первоначальная оценка доступной информации подтверждает гипотезу о потенциаль-

ном риске, можно принять временные меры, позволяющие быстро предотвратить или свести к минимуму возможный риск.

В других случаях собирается вся имеющаяся информация по соответствующему сигналу. Проводится полный анализ всех фармакологических, доклинических и клинических данных, литературных статей, спонтанных сообщений, неопубликованной информации от держателей РУ и уполномоченных органов государств.

При работе с сигналом необходимо пользоваться признанной международной терминологией и классификацией НР по системно-органным классам.

Следует помнить, что в процессе оценки сигнала новые данные по безопасности могут распространяться на другие препараты данного класса, а выявленные новые НР иметь более серьезные последствия. Так, неврит зрительного нерва может быть первым признаком более тяжелого осложнения — множественного склероза, удлинение интервала QT приводить к тяжелым аритмиям, а дегидратация — к развитию острой почечной недостаточности.

Рекомендации по дальнейшим действиям

По результатам оценки сигнала уполномоченные органы государств-членов Союза составляют рекомендации, определяющие дальнейшие действия. При этом следует помнить, что принятие регуляторных мер возможно на любом этапе управления сигналом.

Наиболее часто рекомендации касаются необходимости действий со стороны держателей РУ. К ним относятся: разработка программ, стимулирующих получение дополнительной информации, составление ПУР, обзор сигнала в ПООБ. Если по выявленному сигналу имеется ограниченная информация, и её нельзя получить из других источников, уполномоченный орган может обязать держателя РУ провести пострегистрационные исследования безопасности, в том числе, проспективные. Сроки выполнения устанавливаются с учётом серьёзности изучаемой проблемы безопасности и её влияния на общественное здоровье.

В случае отсутствия риска для пациентов уполномоченный орган может принять решение об отсутствии необходимости дальнейших действий. В случае наличия высокого риска для пациентов или населения могут вводиться временные меры, включая временное приостановление применения ЛП. Вопрос продления или снятия временных мер должен решаться динамично.

Обмен информацией

На всех этапах работы с сигналами безопасности важен оперативный обмен информацией между заинтересованными сторонами (прежде всего между уполномоченными органами государств-членов, держателями РУ) и своевременное информирование общественности о новых рисках и изменениях соотношения «польза-риск» при применении ЛП.

Пострегистрационное исследование безопасности

Пострегистрационное исследование безопасности (ПРИБ) лекарственного препарата может инициироваться, контролироваться или финансироваться держателем РУ добровольно или в соответствии с обязательством, налагаемым на него регулирующим органом как условие выдачи РУ или после выдачи РУ, если существует предположение о наличии рисков уже зарегистрированных ЛП, требующих дополнительного изучения путем проведения исследования.

ПРИБ может быть интервенционным клиническим исследованием или может иметь дизайн неинтервенционного.

Задачи ПРИБ могут включать:

- количественную оценку потенциальных или идентифицированных рисков;
- изучение факторов риска и факторов, модифицирующих действие лекарства;
- оценку рисков лекарства, применяемого по одобренным показаниям у групп пациентов, которые не изучались или были недостаточно изучены на дорегистрационном этапе;
- оценку риска, связанного с длительным применением лекарства;
- подтверждение отсутствия рисков лекарств;
- оценку стандартной клинической практики назначения лекарств с получением дополнительных сведений о безопасности медицинской продукции;
- оценку эффективности мер по минимизации риска.

Проведение ПРИБ, предоставлении данных в уполномоченные органы, деятельность уполномоченных органов по оценке протоколов исследований и отчетов об исследованиях регулируется требованиями «Правил надлежащей клинической практики» ЕАЭС, а также следует принимать во внимание актуальные версии научных руководств, методических стандартов по фармакоэпидемиологии.

Новым требованием «GVP ЕАЭС» является процедура **обязательных** пострегистрационных исследований безопасности. Данное требование возникает, если есть обоснованное экспертное мнение относительно отсутствия важных данных, характеризующих профиль безопасности зарегистрированного ЛП, для получения которых необходимо выполнение активных методов по причине невозможности надлежащего изучения при помощи рутинных методов фармаконадзора. Такое требование регулирующего органа должно быть надлежащим образом обосновано данными оценки профиля безопасности и эффективности, должно быть зафиксировано в письменном виде и включать задачи и временные рамки подачи и проведения исследования. Требование может также включать рекомендации по ключевым характери-

кам исследования (например, дизайн, условия, воздействие, исходы, целевая популяция). В число рекомендуемых методов могут входить методы активного мониторинга (например, мониторинг на определённых клинических базах, рецептурный мониторинг, регистры), сравнительные наблюдательные неинтервенционные исследования (например, когортное исследование (мониторинг), исследование типа «случай-контроль», исследование серии случаев и иные), клинические исследования, исследования потребления, фармакоэпидемиологические исследования.

Информирование по безопасности

В правилах «GVP ЕАЭС» чётко сформулированы положения о процессе информирования по безопасности.

Основной целевой аудиторией, на которую направлено информирование по безопасности, являются:

- работники системы здравоохранения;
- пациенты;
- средства массовой информации (СМИ).

Распространение информации по безопасности через СМИ оказывает влияние на общественное восприятие, поэтому важно, чтобы СМИ получали информацию от уполномоченных органов в дополнение к той информации, которую они получают из других источников (например, от держателей РУ).

Информация по безопасности:

- не должна вводить в заблуждение, а также содержать каких-либо материалов и сообщений, которые могут представлять собой рекламу и иную информацию, направленную на продвижение лекарственного препарата;
- должна быть представлена объективно.

Каналы передачи информации о безопасности для достижения целевых аудиторий, которые следует использовать:

- Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения (чаще всего, через соответствующие информационные письма).
- Информация для неспециалистов: пациентов, населения (через медицинские интернет-порталы, организации здравоохранения).
- Пресса: пресс-релизы и пресс-конференции.
- Веб-сайт и веб-приложения.
- Информационные письма и бюллетени, рассчитанные на большую аудиторию.
- Научные журналы.

Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения — это представление держателями РУ или уполномоченными органами важной информации по безопасности напрямую работникам системы здравоохранения с целью со-

общения им о необходимости совершения определённых действий или адаптации их практики в отношении лекарственного препарата в соответствии с новыми данными по безопасности.

Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения не является ответом на вопросы работников системы здравоохранения либо учебными материалами в рамках рутинной деятельности по минимизации рисков.

Разработка информационного материала предполагает:

- сотрудничество между держателем РУ и уполномоченным органом;
- получение одобрения уполномоченного органа в части содержания информационного материала и плана информирования до начала его распространения.

У держателя РУ есть не менее **2 рабочих дней** для представления комментариев на замечания уполномоченного органа. В случае необходимости на данную процедуру может быть выделено больше времени по усмотрению уполномоченного органа, сроки могут быть адаптированы с учётом срочности ситуации.

При наличии нескольких держателей РУ на одно и то же действующее вещество, для которого необходимо выпустить информацию, сообщение должно носить **единый согласованный характер**.

При подготовке информации рекомендуется привлекать в соответствующих случаях организации здравоохранения или научные общества, чтобы гарантировать, что представляемая им информация будет полезной и адаптированной для целевой аудитории.

Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения может выступать в качестве дополнительных мер минимизации рисков.

Информация должна распространяться при необходимости принятия неотложных мер или изменения существующей практики в отношении лекарственного препарата в следующих случаях:

- а) приостановка или аннулирование удостоверения о государственной регистрации, обусловленные изменениями профиля безопасности лекарственного препарата;
- б) важное изменение в рекомендациях по применению лекарственного препарата по причине ограничения показаний к применению, нового противопоказания или изменения в рекомендуемых дозах, обусловленных изменением профиля безопасности;
- в) ограничения в доступности или прекращение производства лекарственного препарата, что может неблагоприятно сказаться на системе оказания медицинской помощи.

Ситуации, при которых должна рассматриваться необходимость непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения:

- а) появление в рекомендациях по применению лекарственного препарата новых важных предостережений или особых указаний;
- б) новые данные о выявлении ранее неизвестного риска, а также изменения частоты или степени тяжести известного риска;
- в) появление обоснованных данных о том, что лекарственный препарат является не столь эффективным, как считалось ранее;
- г) новые рекомендации по предотвращению развития, или купированию нежелательных реакций либо злоупотреблений, или снижению риска медицинских ошибок;
- д) информация по результатам постоянной оценки важных потенциальных рисков, доступные данные по которым на определённый момент являются недостаточными для принятия регуляторных мер (в этом случае непосредственное обращение должно содействовать тщательному мониторингу проблемы по безопасности в клинической практике, представлению сообщений о нежелательных реакциях, а также информировать о мерах минимизации потенциального риска).

Информация для неспециалистов и информация в прессе

Информация в прессе — это пресс-релизы и пресс-конференции, которые в первую очередь предназначены для журналистов.

Информационный материал для публикации в прессе должен быть написан простым (непрофессиональным) языком (например, в формате вопросов и ответов), помогать пациентам и населению разобраться в научных данных и регуляторных мерах, касающихся проблем по безопасности.

Документы на непрофессиональном языке должны содержать рекомендации и советы уполномоченных органов по минимизации рисков для пациентов и работников системы здравоохранения в отношении проблем, связанных с безопасностью, и должны сопровождаться соответствующей справочной информацией.

Уполномоченные органы размещают информацию для неспециалистов на медицинских интернет-порталах и могут дополнительно распространять их среди соответствующих сторон, например пациентов и организаций здравоохранения.

Рекомендуется привлекать пациентов и работников системы здравоохранения к участию в процессе подготовки документов на непрофессиональном языке, чтобы гарантировать, что представляемая информация будет полезной и адаптированной для целевой аудитории.

Уполномоченные органы могут направлять пресс-релизы напрямую журналистам в дополнение к их размещению на сайтах уполномоченных органов, что позволит журналистам напрямую получить

информацию, которая соответствует научной оценке уполномоченного органа.

Взаимодействие со СМИ является важным способом охвата более широкой аудитории, а также способствует укреплению доверия к регуляторной системе.

Держатели РУ **могут подготовить и опубликовать пресс-релиз** с представлением своей позиции по проблеме, связанной с безопасностью, но он должен **содержать ссылки** на все регуляторные меры, принимаемые уполномоченным органом. Соответствующие выполняемые обзоры должны быть указаны в любой информации, представляемой держателем РУ.

Поскольку пресс-релизы, помимо журналистов, могут быть прочитаны другими читателями (например, работниками системы здравоохранения, пациентами и широкой аудиторией), в них необходимо делать ссылку на информационные материалы, имеющие отношение к данной проблеме по безопасности. В случаях, если готовится также непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения, следует обеспечить их информирование, либо *до публикации*, либо *одновременно с публикацией* или распространением пресс-релиза, чтобы предоставить возможность медицинским работникам быть подготовленными к ответам на вопросы пациентов.

В случае, если проблема по безопасности представляет повышенный интерес для СМИ, либо в случае необходимости доведения до населения многоплановой и сложной информации по важному для здоровья населения вопросу, уполномоченными органами в качестве эффективного метода информирования общественности может быть рассмотрен вопрос проведения пресс-конференции с журналистами.

Веб-сайт представляет собой важный инструмент информирования населения (включая пациентов и работников системы здравоохранения).

Уполномоченные органы, а также держатели РУ должны гарантировать, что важная информация по безопасности, размещённая на контролируемых ими веб-сайтах, будет легкодоступной и понятной пользователям.

Информация на сайтах должна постоянно обновляться, а любая устаревшая информация должна быть отмечена соответствующим образом или удалена.

Другие средства интернет-коммуникаций. Информация по безопасности может также распространяться в информационно-телекоммуникационной сети Интернет посредством других веб-приложений. При использовании более новых, высокоскоростных каналов связи следует принять необходимые меры, чтобы не допустить нарушения точности передаваемой информации.

В коммуникационной практике следует учитывать появляющиеся новые средства коммуникации, используемые различными целевыми аудиториями.

Информационные письма и бюллетени предназначены для регулярного представления новой информации о лекарственных препаратах и их безопасности и эффективности.

С помощью этих механизмов информирования уполномоченные органы могут охватить большую аудиторию, используя веб-приложения и другие доступные средства.

Ответы на запросы населения. Держатели РУ должны располагать действующими системами реагирования на запросы отдельных граждан о лекарственных препаратах.

Ответы должны содержать информацию, находящуюся в открытом доступе, и включать в себя соответствующие рекомендации для пациентов и работников системы здравоохранения, представленные уполномоченными органами.

Если вопросы касаются консультаций по индивидуальному лечению, пациенту следует порекомендовать обратиться к специалистам системы здравоохранения.

Другие средства передачи информации. Кроме рассмотренных выше способов информирования, существуют другие инструменты и каналы передачи информации по безопасности (например, публикации в научных журналах и журналах профессиональных организаций). Некоторые инструменты и способы информирования могут использоваться в области управления рисками, мероприятия по минимизации рисков часто включают в себя специальные программы информирования о рисках.

Эффективность информации по безопасности
Информация по безопасности считается эффективной, если передаваемое сообщение принимается и понимается целевой аудиторией так, как это было задумано, и целевая аудитория реагирует на информацию принятием соответствующих мер.

Для оценки эффективности информации должны применяться соответствующие механизмы, основанные на чётких параметрах (показателях). На основании выполненной оценки эффективности должны быть сделаны выводы, определены приоритеты в отношении дальнейшей деятельности по информированию, а также при необходимости выполнена адаптация инструментов и практики в направлении соответствия потребностям целевой аудитории.

Держатели РУ несут ответственность за оценку эффективности прямого информирования медицинских работников по проблемам безопасности.

Держатели РУ должны информировать уполномоченные органы о полученных результатах оценки эффективности прямого информирования, а также любых выявленных трудностях (например, пробле-

мах со списком получателей или сроками и механизмами распространения). Соответствующие корректировочные и предупредительные меры должны быть приняты во всех случаях выявления недостаточной эффективности непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения.

Требования к системе качества информирования по безопасности — это наличие соответствующих Стандартных операционных процедур (СОП), обеспечивающих соответствие информирования по безопасности. Должно быть обеспечено выполнение и документирование контрольных процедур в отношении передаваемой информации по безопасности, представляющей собой объект контроля качества.

Требования к держателям регистрационных удостоверений. Держатель РУ **обязан** информировать уполномоченные органы о своём намерении сделать публичное сообщение, или информирование, или размещение информации, относящейся к фармаконадзору или проблемам, связанным с безопасностью, а также с применением соответствующего лекарственного препарата.

Представление информации уполномоченным органам с целью информирования и получения согласования должно быть сделано с условием **запрета на её публикацию до истечения срока, как минимум 24 часа до её публикации.**

Уведомление уполномоченных органов одновременно с представлением информации населению возможно только в исключительных случаях и по веским причинам. К таким случаям и причинам относятся:

- обоснованная угроза жизни, здоровью или благополучию широких слоёв населения;
- случаи, определённые и обоснованные (исходя из прецедентного опыта) в Руководстве по качеству системы фармаконадзора.

Держатель РУ **несёт ответственность за объективность и точность представляемой населению информации.**

В случае если держатель РУ получает информацию о том, что третья сторона намеревается распространить информацию, которая может повлиять на соотношение «пользы-риска» лекарственного препарата, держатель РУ должен сообщить об этом в соответствующие уполномоченные органы здравоохранения.

Взаимодействие с третьими сторонами. Третьим сторонам (научным журналам, научным обществам, организациям пациентов и другим) *рекомендуется* информировать уполномоченные органы о появляющейся новой информации по безопасности лекарственных препаратов. В случае если планируется публикация данной информации, *необходимо ознакомить с ней уполномоченные органы до её публикации.*

Меры минимизации риска

Меры минимизации риска представляют собой действия, направленные на предотвращение развития, снижение частоты развития или степени тяжести НР, а также минимизацию неблагоприятных последствий воздействия на пациента при развитии НР. Меры минимизации риска могут быть рутинными или дополнительными.

Данный модуль содержит руководство по применению дополнительных мер минимизации риска и выбору инструментов минимизации риска; он должен рассматриваться в контексте основной части требований к системе минимизации риска (раздел 6 настоящих Правил).

Большинство проблем по безопасности могут быть соответствующим образом рассмотрены при осуществлении рутинных мероприятий по минимизации рисков. Тем не менее в отношении некоторых рисков рутинные мероприятия могут быть недостаточными.

Дополнительные меры минимизации риска могут иметь различные цели, дизайн, целевую аудиторию и сложность. Эти меры могут использоваться с целью обеспечения:

- процедуры выбора соответствующих пациентов, для которых польза применения лекарственного препарата превышает риск, и исключения пациентов, которым применение лекарственного препарата противопоказано;
- мониторинга терапии, имеющего отношение к контролю важных рисков и/или управления НР в случае её развития.

Дополнительно могут быть разработаны специфические меры в отношении риска медицинской ошибки и/или в целях обеспечения надлежащего назначения лекарственного препарата, в случаях, когда является практически неосуществимым достижение этой цели только посредством представления информации о лекарственном препарате в Инструкции по медицинскому применению или на этикетке. Если сделан запрос на дополнительные меры, его обоснование должно быть задокументировано, указаны конкретные проблемы по безопасности и представлено детальное планирование этапов выполнения и оценки.

Дополнительные меры могут включать:

- образовательную программу;
- программу дополнительного контролируемого доступа;
- другие меры по минимизации риска.

Образовательная программа основана на целевом информировании с представлением информации, содержащейся в Инструкции по медицинскому применению и листке-вкладыше. Данная образовательная программа должна исключать рекламные цели.

Программа дополнительного контролируемого доступа может включать требования, которые должны быть выполнены до назначения лекарственного препарата, и/или отпуска, и/или использования в программе контролируемого доступа (индивидуально или в комбинации с другими требованиями), например:

- специфические методы контроля и/или обследования пациента для обеспечения соответствия строго определённым клиническим критериям;
- врач, фармацевтический работник и/или пациент документально подтверждают со своей стороны получение и осознание информации в отношении наличия серьёзного риска, сопряжённого с применением лекарства;
- точные процедуры по систематическому последующему наблюдению за пациентом посредством регистрации в специальной системе сбора данных, например в регистре пациентов;
- требования о проведении специального обследования или контроля состояния пациента (например, ЭКГ, анализы функции печени, почек, регулярные анализы крови, тест на беременность и пр.) до лечения и / или в процессе.

К другим мерам минимизации риска относятся:

- программа предотвращения беременности (при наличии тератогенного риска);
- ограничение максимального срока действия рецепта 30 днями;
- непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения.

Дополнительный мониторинг

Государственная регистрация лекарственных препаратов осуществляется на основании положительного на момент регистрации соотношения «польза-риск» для определённой целевой популяции пациентов, в пределах одобренного(ых) показания(ий) и рекомендаций по применению. Однако не все риски могут быть выявлены к моменту первоначальной регистрации, иногда это происходит на пострегистрационном этапе при широком применении лекарственных препаратов на протяжении всего их жизненного цикла.

Для обеспечения контроля безопасности лекарственных препаратов пропорционально уровню риска, сопряжённого с их применением, формируются перечни ЛП, требующие расширенного сбора данных по безопасности после их регистрации, что означает введение концепции дополнительного мониторинга в отношении некоторых лекарственных препаратов.

Уполномоченными органами здравоохранения должен создаваться, поддерживаться в актуальном

состоянии и публиковаться единый список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу.

Данные лекарственные препараты в Инструкции по медицинскому применению и листке-вкладыше обозначаются перевёрнутым чёрным равнобедренным треугольником (▼), который сопровождается следующей пояснительной надписью: «Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях».

Для лекарственных препаратов, содержащих новые действующие вещества, а также для всех лекарственных препаратов биологического происхож-

дения начальный период включения в список дополнительного мониторинга составляет 5 лет от даты государственной регистрации.

На протяжении всего жизненного цикла возможно неоднократное включение лекарственных препаратов в список подлежащих дополнительному мониторингу.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовки данной статьи.

Участие авторов. Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Асецкая Ирина Львовна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: asetskayail@gmail.com

к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва;
ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва
главный специалист «Центра фармаконадзора» ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, Москва

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-код: 6912-3783

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

Колбин Алексей Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

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, г. Санкт-Петербург

Белоусов Дмитрий Юрьевич

e-mail: clinvest@mail.ru

тел. + 7 (910) 449-22-73

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

Asetskaya Irina

Corresponding author

e-mail: asetskayail@gmail.com

MD, PhD, assistant of professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
Federal State Budget Institution «Informational-Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of Medical Products Circulation» of Roszdravnadzor, Moscow, Russia
Chief specialist of «Pharmacovigilance Center» of Federal State Budget Institution «Informational-Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of Medical Products Circulation» of Roszdravnadzor, Moscow, Russia

Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-code: 6912-3783

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

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

Belousov Dmitry

e-mail: clinvest@mail.ru

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

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-code: 6067-9067

General Director of LLC «Center for Pharmacoeconomics Research»

Литература / References

1. База данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора. [Baza dannyh «Farmakonadzor» AIS Roszdravnadzora. (In Russ).] Режим доступа: http://www.rozdravnadzor.ru/services/npr_ais.
2. Информационное письмо № 01И-14/10 от 12.01.2010 г. «О предоставлении информации о неблагоприятных реакциях ЛС в рамках клинических исследований через «АИС Росздравнадзора». [Informacionnoe pismo № 01И-14/10 от 12.01.2010 g. «O predostavlenii informacii o neblagopriyatnyh reakciyah LS v ramkah klinicheskikh issledovaniy cherez «AIS Roszdravnadzora». (In Russ).]
3. Информационное письмо № 01И-869/17 от 12.04.2017 г. «О новых законодательных требованиях в области мониторинга безопасности лекарственных препаратов». [Informacionnoe pismo № 01И-869/17 от 12.04.2017 g. «O novykh zakonodatel'nyh trebovaniyakh v oblasti monitoringa bezopasnosti lekarstvennyh preparatov». (In Russ).]
4. Информационное письмо № 04-1192/11 от 28.11.2011 г. «Об информационных письмах Росздравнадзора по вопросам мониторинга безопасности лекарственных средств». [Informacionnoe pismo № 04-1192/11 от 28.11.2011 g. «Ob informacionnyh pismah Roszdravnadzora po voprosam monitoringa bezopasnosti lekarstvennyh sredstv». (In Russ).]
5. Методические рекомендации «Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития 22 октября 2009 г.). [Metodicheskie rekomendacii «Algoritm vzaimodejstviya uchastnikov sistemy farmakonadzora po vyavleniyu i rabote so spontannymi soobshcheniyami» (utv. Federal'noj sluzhboj po nadzoru v sfere zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya 22 o Oct. 2009 g.). (In Russ).]
6. Методические рекомендации «Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция — лекарственное средство» (классификация и методы)» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития 07.10.2008 г.). [Metodicheskie rekomendacii «Opredelenie stepeni dostovernosti prichinno-sledstvennoj svyazi «neblagopriyatnaya pobochnaya reakciya — lekarstvennoe sredstvo» (klassifikaciya i metody)» (utv. Federal'noj sluzhboj po nadzoru v sfere zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya 07.10.2008 g.). (In Russ).]
7. Методические рекомендации «Подготовка разработчиками и производителями лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения 4 июня 2013 г.). [Metodicheskie rekomendacii «Podgotovka razrabotchikami i proizvoditelyami lekarstvennyh preparatov, nahodyashchihся v obrashchenii na territorii Rossijskoj Federacii, periodicheskikh otchyotov po bezopasnosti lekarstvennyh preparatov» (utv. Federal'noj sluzhboj po nadzoru v sfere zdravoohraneniya 4 June 2013 g.). (In Russ).]
8. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика» (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 04.06.2014 г. № 497-ст). [Nacional'nyj standart RF GOST R ISO 14155-2014 «Klinicheskie issledovaniya. Nadlezhashchaya klinicheskaya praktika» (utv. Priказом Federal'nogo agentstva po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii ot 04.06.2014 g. № 497-st). (In Russ).]
9. Постановление Правительства РФ № 1043 «Об утверждении положения о федеральном государственном надзоре в сфере обращения лекарственных средств» от 15.10.2012 г. [Postanovlenie Pravitel'stva RF № 1043 «Ob utverzhdenii polozheniya o federal'nom gosudarstvennom nadzore v sfere obrashcheniya lekarstvennyh sredstv» ot 15.10.2012 g. (In Russ).]
10. Постановление Правительства РФ № 323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения» от 30.06.2004 г. [Postanovlenie Pravitel'stva RF № 323 «Ob utverzhdenii Polozheniya o Federal'noj sluzhbe po nadzoru v sfere zdravoohraneniya» ot 30.06.2004 g. (In Russ).]
11. Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (утв. решением Совета Евразийской экономической комиссии № 79 от 03.11.2016 г.). [Pravila nadlezhashchej klinicheskoy praktiki Evrazijskogo ehkonomicheskogo soyuza (utv. resheniem Soveta Evrazijskoj ehkonomicheskoy komissii № 79 ot 03.11.2016 g.). (In Russ).]
12. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (утв. решением Совета Евразийской экономической комиссии № 78 от 03.11.2016 г.). [Pravila registracii i ehspertizy lekarstvennyh sredstv dlya medicinskogo primeneniya (utv. resheniem Soveta Evrazijskoj ehkonomicheskoy komissii № 78 ot 03.11.2016 g.). (In Russ).]
13. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 1413н «Об утверждении Методических рекомендаций по содержанию и оформлению необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации» от 23.11.2011 г. [Priказ Minzdravsoctzvitija RF № 1413n «Ob utverzhdenii Metodicheskikh rekomendacij po sodержaniyu i oformleniyu neobhodimyh dokumentov, iz kotoryh formiruetsya registracionnoe dos'e na lekarstvennyj preparat dlya medicinskogo primeneniya v celyah ego gosudarstvennoj registracii» ot 23.11.2011 g. (In Russ).]
14. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения» от 26.08.2010 г. [Priказ Minzdravsoctzvitija RF № 757n «Ob utverzhdenii poryadka osushchestvleniya monitoringa bezopasnosti lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya, registracii pobochnyh dejstvij, ser'oznyh nezhelatel'nyh reakcij, nepredvidennyh nezhelatel'nyh reakcij pri primenenii lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya» ot 26.08.2010 g. (In Russ).]
15. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» от 01.04.2016 г. [Priказ Ministerstva zdravoohraneniya RF № 200n «Ob utverzhdenii pravil nadlezhashchej klinicheskoy praktiki» ot 01.04.2016 g. (In Russ).]
16. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» от 15.02.2017 г. [Priказ Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zdravoohraneniya № 1071 «Ob utverzhdenii poryadka osushchestvleniya farmakonadzora» ot 15.02.2017 g. (In Russ).]
17. Решение № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. [Reshenie № 79 «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchej klinicheskoy praktiki Evrazijskogo ehkonomicheskogo soyuza» ot 03.11.2016 g. (In Russ).]
18. Решение № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. [Reshenie № 87 «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchej praktiki farmakonadzora Evrazijskogo ehkonomicheskogo soyuza» ot 03.11.2016 g. (In Russ).]
19. Руководство по организации системы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в компаниях — производителях лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития) от 05.10.2009 г. [Rukovodstvo po organizacii sistemy monitoringa bezopasnosti lekarstvennyh sredstv (farmakonadzora) v kompaniyah — proizvoditelyah lekarstvennyh sredstv ili derzhatel'nyh registracionnyh udostoverenij (utv. Federal'noj sluzhboj po nadzoru v sfere zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya) ot 05.10.2009 g. (In Russ).]
20. Требования к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения (утв. решением Совета Евразийской экономической комиссии № 88 от 03 ноября 2016 г.). [Trebovaniya k instrukcii po medicinskomu primeniyu lekarstvennogo preparata i obshchej harakteristike lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya (utv. resheniem Soveta Evrazijskoj ehkonomicheskoy komissii № 88 ot 03 Nov. 2016 g.). (In Russ).]
21. Федеральный закон РФ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. (ред. от 03.07.2016 г., с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017 г.). [Federal'nyj zakon RF № 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» ot 12.04.2010 g. (red. ot 03.07.2016 g., s izm. i dop., vstup. v silu s 01.01.2017 g.). (In Russ).]
22. EMA: Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). 30 March. 2017.
23. EMA: Note for Guidance on Clinical Safety Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95). June 1995.
24. Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Staff: Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacovigilance Safety Studies Using Electronic Healthcare Data. 2013 May.
25. Food and Drug Administration. Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional post-authorization safety studies. 26 September 2012.
26. International Conference on Harmonization. Harmonized Tripartite Guideline. «Guideline for Good Clinical Practice» (E6R2). 2016 November.
27. MedDRA dictionary. Режим доступа: <http://www.meddra.org>
28. Safety monitoring of medical products: reporting system for the general public, WHO, 2012.
29. The Importance of Pharmacovigilance — Safety Monitoring of Medicinal Products. WHO. — 2012. — 52 p.

Под общей редакцией
БЕЛОУСОВА Д.Ю., ЗЫРЯНОВА С.К., КОЛБИНА А.С.

Управление клиническими исследованиями



Учебное пособие
по планированию и проведению
клинических исследований
лекарственных средств

Учебное пособие «Управление клиническими исследованиями» описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ—кандидатов, клинических исследований лекарств—кандидатов, фармаконадзора, управления данными, анализа полученных данных, составления окончательного отчёта об исследовании, получения регистрационного удостоверения, публикации результатов, заканчивая организацией пострегистрационных исследований безопасности, проведением неинтервенционных и фармакоэпидемиологических исследований, а также процесс обеспечения качества, проведения аудита и инспекций уполномоченных органов здравоохранения, создания стандартных операционных процедур, архивирования документов исследования.

Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и стран — участниц Евразийского экономического союза. Кропотливая работа авторского коллектива практикующих специалистов по клиническим исследованиям позволила сделать сложные понятия ясными в изложении и простыми для понимания читателем любого уровня опыта и подготовки.

Студентам, мониторам клинических исследований, стремящимся стать проектными менеджерами, и предназначено данное учебное пособие. Также книга будет интересна тем, кто непосредственно участвует в процессе разработки новых лекарственных средств: клиническим проектным менеджерам, специалистам по клиническим исследованиям, фармаконадзору, управлению данными, статистическому анализу, обеспечению качества, медицинским писателям, регистрации, представителям регуляторных и медицинских отделов, работающих в инновационных фармацевтических компаниях и контрактных исследовательских организациях. Представленные материалы будут полезны опытным врачам-исследователям, сотрудникам научно-исследовательских институтов и организаций, участвующих в поиске новых лекарственных веществ, организующих доклинические и клинические испытания, а также служащим уполномоченных органов здравоохранения, регулирующих их проведение.

Приобрести книгу

можно в офисе ООО «Издательство ОКИ»

тел.: +7 (910) 449-22-73

e-mail: eva88@list.ru

Выходные данные

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



Издательство ОКИ

ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей, фармакологов, сотрудников фармацевтических компаний, служащих регулирующих органов, членов Комитетов по Этике.

Сайт издательства: www.izdat-ok.ru



Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинко-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru

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

РАСКРОЙТЕ ПОТЕНЦИАЛ ПАЦИЕНТОВ СО СПАСТИЧНОСТЬЮ



Диспорт®¹, сохраняя длительность действия до 5 месяцев после инъекции, открывает «терапевтическое окно» для восстановления и закрепления двигательных навыков^{1,2}

 **Диспорт®**
(абоботулотоксин А)

Время на Вашей стороне

1. Jean-Michel Gracies et al, Effects of repeated abobotulinumtoxinA injections in upper limb spasticity, Muscle & Nerve, 2017, DOI: 10.1002/mus.25721. 2. Jean-Michel Gracies et al, Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb, Published Ahead of Print on November 1, 2017 as 10.1212/WNL.0000000000004687.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация о лекарственном средстве предоставляется медицинским работникам в соответствии с пп. 4 п. 1 и п. 2 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» для информирования пациентов об аналогичных лекарственных средствах. Имеются противопоказания. Перед использованием следует ознакомиться с инструкцией или обратиться за консультацией к специалисту. ООО «Ипсен»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 17-23, этаж 2, ком. 10-27, 30-39, 4/1-14; тел. +7 (495) 258-54-00, факс +7 (495) 258-54-01; www.ipsen.ru.

Служба медицинской поддержки по препаратам компании «Ипсен» (в рамках инструкции по применению): тел. 8 (800) 700-40-25 (бесплатный номер телефона по всей Российской Федерации); электронная почта Medical.Information.Russia.CIS@ipsen.com.

Контакты для информации о нежелательных явлениях/реакции, для претензий на качество продуктов компании: +7 (916) 999-30-28 (круглосуточно); электронная почта pharmacovigilance.russia@ipsen.com.

RUS.DYS.26062018

