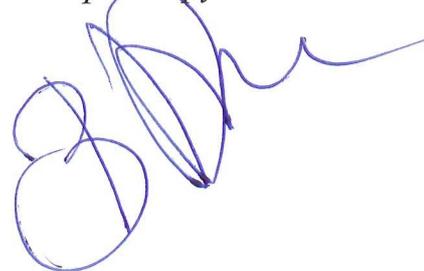


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Ряженев Василий Вячеславович



**МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ
УПРАВЛЕНИЯ ЭКОНОМИЧЕСКИМИ РИСКАМИ
РЕАЛИЗАЦИИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ПРОГРАММ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ**

3.4.3 – организация фармацевтического дела

Диссертация на соискание ученой степени

доктора фармацевтических наук

Научный консультант:

доктор фармацевтических наук,

профессор Максимкина Елена Анатольевна

МОСКВА - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ИНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ И ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ.....	15
1.1. Анализ институциональных основ лекарственного обеспечения граждан Российской Федерации в новых экономических условиях.....	15
1.2. Особенности социально-экономического механизма финансирования системы лекарственного обеспечения граждан Российской Федерации	29
1.3. Международный опыт финансирования программ лекарственного обеспечения.....	37
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1.....	41
ГЛАВА 2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО ПОДХОДА В ОБЛАСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРАВ ГРАЖДАН НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ.....	43
2.1. Диагностический анализ рисков в системе лекарственного обеспечения.....	43
2.2. Концептуальные основы функционирования системы лекарственного обеспечения населения с учетом параметров регулирования экономических рисков.....	54
2.3. Разработка системы управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения.....	57
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 2.....	62
ГЛАВА 3. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ.....	64
3.1. Основы прогнозирования показателей заболеваемости и распространенности инфекционных и неинфекционных заболеваний.....	64
3.2. Прогнозирование показателей заболеваемости и распространенности рака молочной железы.....	72
3.3. Прогнозирование показателей заболеваемости и распространенности инфекционных заболеваний на примере хронического гепатита С	82
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3.....	94

ГЛАВА 4. МИНИМИЗАЦИЯ ЭКОНОМИЧЕСКИХ РИСКОВ В СИСТЕМЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ РАЗРАБОТКИ ИННОВАЦИОННЫХ МЕТОДИК КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	96
4.1. Принципы функционирования системы экономической оценки медицинских технологий.....	96
4.2. Особенности применения метода Анализ влияния на бюджет на примере фармакотерапии у российских пациентов с фибрилляцией предсердий.....	103
4.3. Разработка методологических подходов к повышению эффективности использования метода Анализ влияния на бюджет.....	117
4.4. Показатель рационального использования препарата.....	118
4.5. Показатель экономической рациональности затрат предыдущих периодов.	121
4.6. Показатель объема эффективных затрат.....	124
4.7. Показатель эффективного лечения в «пациенто-месяцах»	125
4.8. Инкрементальный показатель изменения затрат бюджета на одного пациента при введении новой технологии лечения (IBSER).....	129
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4	134
ГЛАВА 5. УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ИННОВАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ЗАКУПОК	135
5.1. Принципы осуществления закупок лекарственных средств в рамках реализации государственных гарантий.....	135
5.2. Принципы ценового регулирования лекарственного обеспечения населения.....	136
5.3. Практические и методические аспекты реализации проектов по софинансированию лекарственного обеспечения.....	138
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 5	149
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ЭКОНОМИЧЕСКИМИ РИСКАМИ РЕАЛИЗАЦИИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ПРОГРАММ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РФ (НА ПРИМЕРЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПОТРЕБНОСТИ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЯИЧНИКА)	151
6.1. Методологический инструментарий управления экономическими рисками лекарственного обеспечения пациенток с раком яичников.....	151
6.2. Прогнозирование заболеваемости и распространенности рака яичников в Российской Федерации с выделением пациенток с мутацией в генах BRCA1/2. Моделирование клинических исходов/состояний у пациенток с мутацией в генах BRCA1/2 с элементами клинико-экономического анализа	152

6.3. Клинико-экономический анализ лекарственной терапии в популяции пациенток с раком яичника с использованием показателя «эффективного лечения в «пациенто-месяцах»	166
6.4. Разделение экономических и клинических рисков при использовании инновационных лекарственных средств на примере пациенток.....	177
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 6.....	181
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	183
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	186
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	187
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	213
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	213
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	214
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	215
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	216
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	217
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	218
ПРИЛОЖЕНИЕ Ё	219
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж	220
ПРИЛОЖЕНИЕ З.....	221
ПРИЛОЖЕНИЕ И	222
ПРИЛОЖЕНИЕ К.....	223
ПРИЛОЖЕНИЕ Л.....	227
ПРИЛОЖЕНИЕ М.....	231
ПРИЛОЖЕНИЕ Н.....	232

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Охрана здоровья граждан Российской Федерации является одной из важнейших задач государства, что нашло отражение в Национальном проекте «Здравоохранение», являющимся важным звеном в рамках реализации программного подхода в указанной области. Комплекс приоритетных мероприятий, предусмотренных Национальным проектом, направлен на повышение продолжительности жизни, увеличение рождаемости и снижение смертности россиян от социально-значимых нозологий, что в свою очередь, зависит от ресурсного обеспечения оказания медицинской и лекарственной помощи, возможности достижения количественных и качественных показателей за счет минимизации рисков негативного влияния внешней среды.

Несмотря на то, что институциональные основы формирования государственных программ, которые закреплены в 2014 году федеральным законом № 172 «О стратегическом планировании в Российской Федерации», предусматривают использование при их реализации программно-целевого бюджетирования, результаты экспертизы госпрограммы «Развитие здравоохранения» свидетельствуют о замене данного механизма при финансировании мероприятий по лекарственному обеспечению на принцип «от достигнутого».

При этом высокий уровень волатильности социально-экономических условий формирует систему рисков, оказывающих существенное негативное влияние на эффективность и качество лекарственного обеспечения населения страны. Отсутствие сценариев реализации программных мероприятий, обоснованных с учетом рисков, в том числе недостаточного финансирования, существенно влияет на достижение целей обеспечения гарантий доступности лекарственных препаратов как инновационных, так и традиционных на различных организационных уровнях оказания медицинской помощи.

В связи с этим разработка методологических основ формирования системы управления экономическими рисками в рассматриваемой области, включающей комплекс методик и процедур, связанных с идентификацией рисков, разработкой инструментария их оценки, прогнозирования вероятности возникновения, анализом последствий, принятием мер для коррекции, представляет собой актуальное направление современной фармацевтической науки.

Степень разработанности темы исследования

Основы научных подходов управления системой лекарственного обеспечения в условиях экономической трансформации фармацевтического рынка РФ были заложены в работах ведущих отечественных ученых. Большой вклад внесли: Авксентьева М.В., Глембоцкая Г.Т., Ковалева Е.Л., Косенко В.В., Косова И.В., Лопатин П.В., Лоскутова Е.Е., Максимкина Е.А., Мешковский А.П., Миронов А.Н., Мошкова Л.В., Мурашко М.А., Наркевич И.А., Пархоменко Д.В., Сбоева С.Г., Тельнова Е.А., Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., и другие.

При этом критический анализ литературных источников по проблеме исследования показал, что на современном этапе в недостаточной мере изучены как теоретические, так и методологические аспекты комплексной оценки экономических рисков реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения. Имеющиеся исследования носят фрагментарный характер, риск не рассматривается как самостоятельный объект исследования, низкая степень прикладного использования инструментария управления рисками значительно сужает потенциал минимизации негативного влияния экономических рисков при реализации государственных программ лекарственного обеспечения.

Актуальность исследования, недостаточная степень научной разработки, социально-практическая значимость формирования современной системы управления экономическими рисками при внедрении новых моделей лекарственного обеспечения, предусмотренных Стратегией лекарственного обеспечения населения РФ, определили выбор направления, цели и содержание диссертационного исследования.

Цель диссертационного исследования - научное обоснование и разработка методологических основ формирования системы управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения Российской Федерации.

Для достижения поставленной необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести контент-анализ литературных источников, нормативно-правовых актов по проблемам трансформационных институциональных изменений системы лекарственного обеспечения в РФ, а также подходов финансового обеспечения льготных групп населения лекарственными препаратами в РФ и зарубежных странах.
2. Идентифицировать и структурировать риски реализации прав граждан на лекарственное обеспечение.
3. Сформировать инструментарий оценки и минимизации негативного влияния экономических рисков лекарственного обеспечения населения.
4. Научно обосновать архитектуру системы управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения.
5. Применить и оценить преимущества метода динамики «потока пациентов» при прогнозировании потребности в лекарственном обеспечении граждан с социально-значимыми заболеваниями.
6. Подтвердить целесообразность использования инновационных методик клинико-экономического анализа в рамках Анализа влияния на бюджет.
7. Разработать алгоритм взаимодействия субъектов фармацевтического рынка при делегировании клинических и экономических рисков лекарственного обеспечения населения в результате использования инновационной системы закупок.
8. Провести оценку механизма функционирования разработанной системы управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения на примере отдельной социально-значимой нозологии.

Научная новизна исследования

На основе проведенных исследований впервые:

- разработана научно-обоснованная система управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения РФ, системообразующими структурными элементами архитектуры которой являются институциональный компонент, компонент верификации и операционный компонент;

- на основе системного и структурного видов анализа проведена идентификация и структуризация экономических рисков реализации прав граждан на лекарственное обеспечение в рамках государственных программ;

- доказаны преимущества прогнозирования потребности в лекарственных средствах с использованием клинико-статистического анализа в популяции пациентов с социально-значимыми заболеваниями на основе разработанной методики динамики «потока пациентов»;

- подтверждена целесообразность использования инновационных методик клинико-экономического анализа, применяемых в рамках анализа влияния на бюджет: показатель рациональности использования препарата (ПРИП), показатель экономической рациональности затрат предыдущих периодов (ПЭРП), показатель эффективности затрат (ПЭЗ), показатель эффективного лечения в «пациенто-месяцах»;

- разработана и апробирована методология по внедрению инновационных контрактов, делегирования экономических и клинических рисков лекарственного обеспечения населения в условиях государственной системы здравоохранения РФ. Выполнено научное обоснование и оценка распределения полномочий участвующих субъектов, определены аспекты, связанные с конкурентным законодательством при внедрении указанных проектов, клинические и этические параметры проекта.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты проведенных нами исследований в рамках диссертационной работы позволили создать теоретико-методологические основы

функционирования системы управления экономическими рисками лекарственного обеспечения населения.

Разработанные методические подходы являются прикладными и могут быть использованы как на федеральном, так и региональном уровнях для осуществления программно-целевого бюджетирования в ходе реализации государственных программ лекарственного обеспечения. Использование архитектуры системы управления экономическими рисками дает возможность оптимизировать процедуры планирования объемов оказываемой лекарственной помощи населению. Так, использование метода клинико-статистического анализа динамики «потока пациентов» направлено на совершенствование процедуры планирования потребности в лекарственной помощи с учетом клинической эффективности используемых медицинских технологий.

Предложенные новые методики клинико-экономического анализа расширяют возможности метода анализ влияния на бюджет, позволяя повысить рациональность использования финансовых ресурсов, отпускаемых на государственные программы лекарственного обеспечения населения с учетом качественных и количественных характеристик сравниваемых медицинских технологий.

Разработанный алгоритм взаимодействия субъектов фармацевтического рынка при внедрении инновационной системы закупок дает возможность делегировать как клинические, так и экономические риски держателей бюджета на различных уровнях, одновременно способствуя реализации конституционных прав граждан на лекарственные средства.

Научно обоснована и оценена (на примере пациенток с раком яичников) архитектура разработанной системы управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения, позволяющая управлять указанными рисками оказания лекарственной помощи населению РФ.

Методология и методы исследования

В основу диссертационного исследования легли современные положения фармацевтической науки, отечественные и международные нормативно-правовые акты в области государственного регулирования обращения лекарственных средств и реализации прав граждан на лекарственное обеспечение, труды по теории управления рисками.

Методология формирования системы управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения РФ основана на теории рисков и риск-менеджмента, использовании системного подхода, методов институционального, логического, структурного анализа, моделирования.

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты идентификации и структурирования рисков реализации прав граждан на лекарственное обеспечение;
- архитектура формирования системы управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения;
- инструментарий оценки и минимизации негативного влияния экономических рисков на реализацию институциональных прав граждан на лекарственное обеспечение;
- результаты прогнозирования потребности в лекарственных средствах с использованием клинико-статистического анализа в популяции пациентов с социально-значимыми заболеваниями на основе разработанной методики динамики «потока пациентов»;
- инновационные методики клинико-экономического анализа в рамках анализа влияния на бюджет;
- алгоритм взаимодействия субъектов фармацевтического рынка при делегировании клинических и экономических рисков при внедрении инновационной системы закупок;

- результаты оценки разработанной системы управления экономическими рисками на примере пациенток с раком яичников.

Достоверность научных положений и выводов

Степень достоверности результатов диссертационного исследования подтверждена применением соответствующих методов исследования; значительным объемом проанализированной информации; логическим обоснованием выводов, демонстрирующих результаты исследования.

Апробация результатов исследования

Теоретические, методологические и практические вопросы доложены на: VII Форуме экспертов по диагностике и лечению рака молочной железы (Рим, Италия, 2012), Комиссии Общественной Палаты по контролю за реформой и модернизацией системы здравоохранения и демографии (Москва, 2012), заседании Экспертного Совета по экономической политике и взаимодействию России, ЕврАзЭС и ВТО в сфере АПК Комитета Государственной Думы по экономической политике, инновационному развитию и предпринимательству (Москва, 2014), Международном конгрессе ISPOR (2015, 2018), Всероссийской научно-практической конференции «Избранные вопросы неврологии» (Челябинск, 2016), международном форуме BIOTECHMED (Геленджик 2017, 2019), Международном симпозиуме: Кардиология. Сегодня и завтра. Взгляд в будущее. (Санкт-Петербург, 2017), заседании Комитета Совета Федерации по социальной политике в рамках Экспертного совета по здравоохранению (Москва, 2018), VII региональная научно-практическая конференция РДО в Сибирском Федеральном Округе «Актуальные вопросы нефрологии» (Томск, 2019), Конференции RWD/RWE Важный инструмент для принятия решений в здравоохранении (Москва, 2020), Научно-практической конференции: «Фармакоэкономика в различных областях медицины. Редкие медицинские технологии» (Санкт-Петербург, 2020) и др.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседании кафедры Регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГБОУ ВО Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (30 сентября 2020г.).

Личный вклад автора Автор самостоятельно осуществил выбор научного направления диссертационного исследования, сформулировал цель и задачи. Также автором лично выполнены все этапы программы диссертационного исследования, включая информационный поиск, анализ, обработку данных, интерпретацию и изложение результатов исследований, формулирование выводов. Написание диссертации и автореферата выполнены лично автором.

Внедрение результатов исследования

На основе проведенных исследований разработаны и внедрены на федеральном уровне:

- Методические рекомендации по формированию системы управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения (Акт о внедрении ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства Здравоохранения РФ от 18.09.2020);

Использованы Минздравом России при подготовке предложений по реализации пилотного проекта во исполнение Распоряжения правительства РФ от 30 января 2015 года №136-р о реализации в 2015-2016 годах пилотных проектов:

- Методические рекомендации по реализации проектов по софинансированию лекарственного обеспечения населения на примере пациентов с раком яичников с мутациями в генах BRCA 1/2 в условиях системы здравоохранения РФ (Акт о внедрении ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» от 14.10.2019);

- Методические рекомендации по софинансированию лекарственного обеспечения пациентов с ревматоидным артритом в условиях здравоохранения Российской Федерации. (Акт о внедрении АО «Рош-Москва» от 02.10.2017).

На основе проведенных исследований разработаны и внедрены на оперативном уровне при определении потребности в лекарственных препаратах и обосновании включения в ограничительные перечни лекарственных средств:

- Методические рекомендации по расчету инкрементального показателя изменения затрат бюджета на одного пациента при введении новой технологии

лечения (IBСЕР) в рамках фармакоэкономического анализа применения препаратов тикагрелор и клопидогрел у российских пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), пролеченных с применением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). (Акт о внедрении ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» от 14.10.2019)

- Методические рекомендации по проведению клинико-статистического анализа заболеваемости раком яичников с выделением подгруппы пациентов с мутациями в генах BRCA 1/2 в федеральных округах РФ (Акт о внедрении ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» от 14.10.2019)

- Методические рекомендации по расчету показателя рациональности использования препарата в рамках фармакоэкономического анализа применения пегилированных интерферонов альфа-2а у российских пациентов с хроническим гепатитом С (Акт о внедрении АО «Рош-Москва» от 02.08.2013)

- Методические рекомендации по расчету показателя экономической рациональности затрат предыдущих периодов в рамках экономической оценки стратегий лечения и общей профилактики цитомегаловирусной инфекции у пациентов после трансплантации почки. (Акт о внедрении АО «Рош-Москва» от 10.11. 2011)

- Методические рекомендации по проведению клинико-статистического анализа заболеваемости раком молочной железы в российской популяции женщин с выделением подгруппы пациенток с гиперэкспрессией HER-2+, а также планированию клинических исходов в зависимости от применяемой тактики лечения. (Акт о внедрении АО «Рош-Москва» от 04.12.2013)

- Методические рекомендации по использованию показателя эффективности затрат в ходе экономической оценки различных стратегий фармакотерапии пациенток с раком яичников. (Акт о внедрении АО «Рош-Москва» от 11.09. 2014)

-Методические рекомендации по оценке экономических рисков лекарственного обеспечения отдельных групп населения с построением клинико-статистической прогнозной модели показателей заболеваемости и

распространенности. (Акт о внедрении ООО «ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ» от 21.09.2020)

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.4.3. Организация фармацевтического дела, а именно пунктам:

2. Изучение особенностей организации лекарственного обеспечения населения в условиях ОМС и рынка. Научное обоснование направлений совершенствования социально-экономических механизмов лекарственного обеспечения населения в условиях страховой медицины.

3. Разработка проблем фармакоэкономики, совершенствование информационного обеспечения принятия обоснованных решений о применении технологий здравоохранения.

Объем и структура диссертации Диссертационная работа состоит из введения, 6 глав, общих выводов, списка сокращений, списка литературы и приложений, изложенных на 232 страницах, включает 51 таблицу, 12 рисунков и 14 приложений. Библиографический список включает 265 наименование литературных источников, в том числе 87 - на иностранных языках.

Публикации по теме диссертации опубликованы 72 печатных работы, в том числе 43 статьи в журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией РФ, 13 индексируемых в международной наукометрической базе SCOPUS, в том числе Web of Science.

ГЛАВА 1. ИНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ И ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

1.1. Анализ институциональных основ лекарственного обеспечения граждан Российской Федерации в новых экономических условиях

Функционирование системы здравоохранения в РФ подразумевает исполнение социальной функции государства по охране и укреплению здоровья граждан. Необходимость совершенствования системы оказания медицинской помощи отражена, в том числе, в указе президента РФ от 06.06.2019 г. «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года». Однако, существующая тенденция к реорганизации как здравоохранения в целом, так и лекарственного обеспечения населения (как важной ее составляющей) осложнена многокомпонентностью формирующих её факторов.

С целью идентификации и структурирования рисков реализации прав граждан на лекарственное обеспечение, в ходе исследования нами проводился анализ нормативно-правовых актов в области государственного регулирования оказания медицинской и лекарственной помощи населению в Российской Федерации. С глубиной поиска 20 лет, нами, с использованием ретроспективного, логического, структурного подходов анализировались: Конституция Российской Федерации, федеральные законы, постановления правительства РФ, отраслевые нормативно-правовые акты в искомой области для определения изменений, сформировавших существующую систему лекарственного обеспечения населения РФ и, как следствие, институциональные основы реализации прав граждан на медицинскую и лекарственную помощь.

Реализация прав государственных гарантий граждан РФ в сфере охраны здоровья и обеспечение лекарственными препаратами реализуется в Российской Федерации в соответствии с единой государственной политикой в области

здравоохранения [58,101]. Для определения факторов, влияющих на формирование существующей системы лекарственного обеспечения, необходимо обратить внимание на институциональные особенности ее становления.

В начале необходимо определить термин «институт». Согласно Д. Норту, институты — это разработанные людьми формальные (законодательные) и неформальные (договоры и добровольно принятые нормы поведения) ограничения, а также факторы принуждения, структурирующие их взаимодействие. Процесс институциональных изменений Д. Норт описывает как изменение формальных и неформальных правил, норм и принуждений, составляющих институциональную среду общества [53,74].

В современной России трансформация институциональной среды была связана с распадом СССР в 1989-1991г. и ликвидацией КПСС как базового института. Указанное привело к тому, что пропала координирующая составляющая правящих элит, что привело к глобальным институциональным изменениям [53].

В свою очередь, институциональные изменения возникают тогда, когда «формальные» правила негативно влияют на эффективность сложившейся или образующейся системы. Таким образом, возникают «институциональные риски», связанные с тем, что часть существующих и/или новых элит меняют «формальные»/ «неформальные» правила, используют их, однако такие правила могут быть неприемлемы для других элитных групп или институтов.

В основе институциональных изменений лежит постулат о необходимости нивелирования существующих формальных и неформальных правил, которые не могут функционировать во вновь возникающей среде. Таким образом, возникают трансформации существующих норм и правил, лежавшими в основе базовых коммуникаций. В результате происходит «отмирание» существовавших формальных и неформальных правил.

Подобные изменения не предусматривают единовременности и прогрессивно ведут к дисфункции существующих формальных правил и ограничений и заменой их на новые [74]. На завершающем этапе происходит легитимное оформление новых «формальных» правил, норм и ограничений.

Однако, следует учитывать, что новые правила пишет сильнейшая (победившая в аппаратной или иной борьбе) группа элит. Доминирующая часть социума формирует парадигму новых социальных отношений, обоснованную собственными целями и задачами [1].

С нашей точки зрения произошедшие институциональные изменения в РФ характеризовались быстрым распадом плановой централизованной экономики СССР, что (в отсутствии рыночных механизмов функционирования рынков) привело к реализации институциональных рисков экономической системы, что затронуло, безусловно, и лекарственное обеспечение населения [53].

Сложности в лекарственном обеспечении стали наиболее заметны в начале девяностых годов во время формирования новых социальных и рыночных институтов. Указанное было обусловлено комплексом негативных экономических, политических и социальных причин [177].

Крах институциональных норм на фоне перехода к рыночным отношениям сопровождался процессами либерализации ценовой политики и появлением новых форм собственности на фармацевтическом рынке. Трансформационные изменения фармацевтического рынка, анализ которых проведен в диссертационном исследовании Максимкиной Е. А., сопровождался также изменениями в системе лекарственного обеспечения граждан РФ. В своей работе Максимкина Е. А. выявила и систематизировала основные виды взаимодействий субъектов сферы обращения ЛС с помощью формирования семейства классификаций в условиях новой институциональной экономики, предложила концептуальную модель социально-экономической системы саморегулирования фармацевтического рынка. Автором также были теоретически обоснованы закономерности формирования институциональной среды фармацевтического рынка [65].

Работы по анализу и процедурам совершенствования оказания лекарственной помощи населению проводились и другими отечественными исследователями по целому ряду направлений в различные периоды времени: трансформации на отечественном рынке лекарств (М.В. Авксентьева, Е.А. Максимкина, В.В. Омеляновский, Е.А. Тельнова, Р.У. Хабриев);

совершенствования механизмов функционирования государственной системы оказания лекарственной помощи населению (В.Л. Багирова, Г.Т. Глембоцкая, Е.Е. Лоскутова, И.А. Наркевич, Е.А.Тельновой, Л.А. Лошаков); вопросов клинико-экономической оценки проводимой фармакотерапии (М.В. Авксентьева, Р.И. Ягудина, С.Г. Горохова, Н.Д., П.А. Воробьев Ю.Б. Белоусов, А.С. Колбин; территориальной специфики оказания лекарственной помощи населению (С.Г. Сбоева, И.А. Джупарова) [4,10,14,26,43,63,64,158,168,170,177,179]. Однако, данные работы проводились уже в период сформировавшихся институтов.

Возвращаясь к механизмам формирования институтов, в 1992 г. была опубликована директива Минздрава России о предоставлении права осуществления деятельности всем аптечным организациям в качестве отдельного юридического лица, что категорически изменило существовавшую систему «государственных» аптек и создало предпосылки институциональным изменениям экономической деятельности аптечных организаций [39].

Разгосударствление аптечных организаций предполагало два варианта:

- Вывод из состава государственного предприятия «Фармация» оптовых и розничных аптечных структур с созданием отдельного юридического лица;
- Акционирование государственного предприятия «Фармация» в отдельных территориях.

Таким образом, вновь созданные институциональные нормы предусматривали параллельное функционирование как ранее существовавших форм (государственных), так и новых (негосударственных) в системе лекарственного обеспечения населения.

Политико-экономическая, социальная, экономическая ситуация в Российской Федерации стала причиной снижения продолжительности и качества жизни, значительно роста по ряду социально-значимых заболеваний, увеличения дефицита государственного бюджета и, соответственно, льготных лекарственных средств. Возникла ситуация роста задолженности бюджетов различных уровней перед аптеками за лекарственные средства, отпускаемые по бесплатным и

льготным рецептам [48]. Так, Постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами» декларировалось, что обозначенным группам населения и пациентам с отдельными заболеваниями лекарственные препараты по рецепту отпускаются бесплатно или с 50%-ной скидкой, однако, указанная программа льготного обеспечения населения не была обеспечена необходимыми объемами финансовых субсидий. Указанное привело к задолженности перед аптечными организациями за реализованные лекарственные препараты и невыполнению обязательств государства перед пациентами [48,75].

Следует отметить, что если в начале девяностых годов число розничных аптек не изменилось, то количество оптовых аптечных организаций возросло в 35 раза, количество аптечных складов – в 37 раза. Данный факт наилучшим образом характеризовал институциональные изменения в области лекарственного обеспечения населения с точки зрения трансформации системы централизованного снабжения к децентрализованному [39].

Таким образом, наблюдался резкий рост розничных цен на лекарственные препараты, снижение качества и объёма льготной лекарственной помощи, сокращение промышленного производства готовых лекарственных форм и фармацевтических субстанций. Фактическое отсутствие государственного регулирования фармацевтической отрасли обуславливало как появление недоброкачественных лекарственных средств, так и фальсифицированных, что требовало неотложных усилий по обеспечению государственных гарантий, касающихся качества лекарственных препаратов, обращающихся на фармацевтическом рынке РФ.

Инициальной стадией при формировании института системы контроля качества лекарственных средств (ЛС) в современной России стала разработка нормативных актов, которые давали возможность в условиях формирующихся рыночных отношений оградить пациента от недоброкачественной продукции. В середине 90-х годов были разработаны нормативно-правовые акты, касающиеся

предрегистрационных исследований ЛС, экспертизы и регистрации ЛС - Приказ Минздравмедпрома России от 25.03.1994 г. № 53 «Об усилении контроля качества», Приказ Минздравмедпрома от 14.06.1994 г. № 118 «Об аккредитации контрольно-аналитических лабораторий и сертификации лекарственных средств в Российской Федерации», ставшие базой для построения новой системы контроля качества ЛС и обеспечившие возможность осуществлять государственный контроль за качеством лекарственных средств, исключая риски неэффективности/небезопасности для пациента. [82,86].

При этом управление рисками, в общепринятом значении для области обращения лекарств, подразумевает, в первую очередь, именно риски для качества и поэтому в фармацевтической практике является элементом системы обеспечения качества лекарственных средств. Процесс управления риском для фармацевтической системы качества закреплён в стандарте GMP и ICH Q9 «Управление рисками качества» (ГОСТ Р 52249-2009). Правила производства и контроля качества лекарственных средств Good manufacturing practice for medicinal products (GMP), ICH Q9 «Управление рисками по качеству» (ICH Q9 — Risk Quality Management), ICH Q9 в РФ и ЕАЭС соблюдается в рамках ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» (ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» (ICH Q10— Pharmaceutical Quality System)), как важная составляющая надлежащей производственной практики [37,211,212]. В документе изложены общие подходы к процессу управления рисками, определен инструментарий управления рисками по качеству, рассмотрены потенциальные возможности использования процесса управления рисками фармацевтической компании, работающей в условиях надлежащей производственной практики. Однако риски лекарственного обеспечения населения лишь частично можно обсуждать в аспекте общих принципов управления риском для качества лекарственных средств, поскольку процесс, лекарственного обеспечения много шире и не все риски подпадают под действие стандартов GMP и ICH Q9. Так, при и реализации прав граждан РФ в рамках государственных гарантий на медицинскую и лекарственную помощь недостаточно оцениваются стоимостные риски использования

лекарственных препаратов, данные распространенности и заболеваемости по основным нозологическим группам, возможности внедрения схем по софинансированию лекарственного обеспечения населения.

Важнейшей институциональной нормой являются государственные гарантии граждан на льготное лекарственное обеспечение. Происходившие изменения в политико-экономической сфере легли в основу формирования институциональных основ, связанных с развитием демократических институтов, ослаблением роли государства в области социальных обеспечения, рост безработицы и бедности, ухудшение демографической ситуации. В сложившихся условиях государство, как регулятор, законодательно закрепило права всех граждан РФ на медицинскую и лекарственную помощь в Федеральном законе от 21.11.2011 г. 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» [85].

Указанный ФЗ регулирует взаимоотношения, возникающие в сфере охраны здоровья граждан РФ и регламентирует: юридические, организационно-правовые и экономико-финансовые требования, права и обязанности участников рынка, описывает гарантии реализации прав, трактует полномочия и область ответственности органов федеральной государственной власти Российской Федерации, органов государственной власти субъектов Российской Федерации и органов местного самоуправления в сфере охраны здоровья. На момент принятия закона он не описывал репрезентативной экономической составляющей, не формализировал порядок исполнения обязательств, правовых и финансовых последствий его правоприменения. Однако, изменения, вносимые в данный закон, позволили определить взаимоотношения субъектов и объектов закона.

Так, поправки от 26.04.2016 № 112-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в 323-ФЗ регламентируют организацию лекарственного обеспечения лиц больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов

и (или) тканей. Вышеуказанные полномочия были возложены на федеральные органы исполнительной власти в области здравоохранения.

Еще одним важным шагом по обеспечению институциональных прав граждан Российской Федерации на льготное лекарственное обеспечение стало принятие Федерального закона от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», который гарантирует обеспечение безвозмездной профилактической вакцинации в рамках национального календаря профилактических прививок, а также по эпидемическим показаниям [83]. Функции по проведению прививок возложены на организации здравоохранения государственного и муниципального уровня.

Следующей категорией лиц, имеющих институциональное право на льготное обеспечение лекарственными препаратами, являются граждане РФ категоризированные в ст. 6.1. Федерального закона от 17.07. 1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» (инвалиды, участники Великой Отечественной войны, ветераны боевых действий, жители блокадного Ленинграда и др.). В данном случае 178-ФЗ закрепляет конституционное право на льготное обеспечение лекарственными препаратами, как составляющую социальной услуги.

Важным институциональным шагом стало принятие Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», заменивший федеральный закон от 22.06.1998 г. N 86-ФЗ «О лекарственных средствах». Указанный ФЗ регулирует любые взаимоотношения, возникающие в сфере обращения лекарственных средств — разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, государственная регистрация, стандартизация и контроль качества, производство, изготовлением, хранение, перевозка, ввоз на территорию Российской Федерации, вывоз с территории Российской Федерации, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение лекарственных средств. Федеральный закон от 22.06.1998 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах» являлся важным нормативно-правовым актом, регулировавшим контроль качества, регистрацию лекарственных средств, оптовую и розничную торговлю. Следует отметить, при его написании законодатели

описывали права, обязанности, процедуры для государственных регулирующих органов, в то время как правила для других участников фармацевтического рынка были прописаны недостаточно [80]. Принятие 61-ФЗ кардинально изменило ситуацию, декларируя принципы государственного регулирования в области обращения лекарственных средств. В соответствии с п. 28 ст. 4 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» регулирующая функция государства распространяется на все вышеперечисленные этапы [84]. Соответственно, институционально закрепленная функция государства как регулятора в области обращения лекарственных средств, относится не только к лекарственному обеспечению населения, но и к регламентированию процедур «доступа» на фармацевтический рынок (разработку, доклинические и клинические испытания, регистрацию).

Вышеперечисленные институциональные нормы трактуются рядом нормативно-правовых актов и декларируют аксиому, что лекарственное обеспечение представляется одной из важнейших составляющих обеспечения прав граждан РФ в области охраны здоровья, которые базируются на принципах и нормах российского и международного права, конституционных положениях.

Следующей институциональной нормой современной системы оказания лекарственной помощи населению РФ, является тезис о компенсации финансовых расходов на лекарственное обеспечение для некоторых категорий граждан государством. Реализация указанного тезиса обеспечивается средствами федерального, регионального, муниципального бюджетов, средств обязательного медицинского страхования (ОМС), а также других не запрещенных законодательством источников и зависит: от видов и форм оказания медицинской помощи (в соответствии с 323-ФЗ); от принадлежности/не принадлежности к льготным категориям граждан (категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, и гражданам в соответствии с Перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно или с 50%

скидкой); от наличия социально значимых заболеваний, высокочатотных нозологий; от статуса, связанного с профессиональной деятельностью (например военнослужащие, лекарственное обеспечение которых является бременем ведомственного бюджета).

Установлено, что в настоящее время перечень нормативно-правовых актов, в соответствии с которыми реализуются институциональные права отдельных категорий граждан на льготное лекарственное обеспечение за счет федерального бюджета составляют:

- ФЗ от 17.07. 1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи»;
- ФЗ от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»;
- ПП РФ от 30.06.1994 № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения»;

- Приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22.11.2004 № 255 «О Порядке оказания первичной медико-санитарной помощи гражданам, имеющим право на получение набора социальных услуг»;

- Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 29.11.2004 № 328 «Об утверждении Порядка предоставления набора социальных услуг отдельным категориям граждан»;

- Реализации ПП РФ от 26.12.2011 г. № 1155, а также оказания медицинской помощи лицам, инфицированным вирусами иммунодефицита человека, в том числе в сочетании с вирусами гепатитов В и (или) С [78];

Таким образом, существующие в РФ *институциональные основы* системы обращения лекарственных средств можно охарактеризовать как обеспечительные:

- По гарантиям эффективности и безопасности;
- По гарантиям предоставления;
- По гарантиям финансирования.

Необходимо отметить, что при обсуждении механизмов обеспечения доступности лекарственных препаратов, следует обратить особое внимание на

критерии и процедурные моменты при формировании ограничительных перечней лекарств, как важной составляющей государственных гарантий оказания лекарственной помощи населению РФ. Совершенствование существующих подходов к формированию ограничительных перечней лекарств, используемых в рамках реализации государственных гарантий оказания медицинской и лекарственной помощи, представляется архиважным, как инструмент нивелирования рисков льготного лекарственного обеспечения.

Существующая номенклатура ограничительных перечней лекарственных препаратов, предназначенных для льготного лекарственного обеспечения населения РФ представлена:

- Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП);
- Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного) X (Стюарта-Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей («14 ВЗН»);
- Минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи (МАЛП);
- Перечни лекарственных препаратов в соответствии с перечнями групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские изделия в соответствии с законодательством РФ отпускаются по рецептам врачей бесплатно или с 50%-ной скидкой;
- Перечни лекарственных препаратов для лечения заболеваний, включенных в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких

(орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности (перечни лекарственных препаратов для лечения редких заболеваний в соответствии с перечнем редких (орфанных) заболеваний).

Постановление Правительства РФ от 29.10.2010 № 865 «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» декларирует регулирование цен на ЛП путем регистрации предельных отпускных цен производителей и регулированием устанавливаемых розничных и оптовых торговых надбавок [75]. Практика использования ограничительного перечня ЖНВЛП берет свое начало в 1992 году, однако, процедура включения лекарственных препаратов не была формализована: данный список утверждался различными субъектами регулирования рынка, менялись принципы его формирования, классификации и т.д. [96].

С 2000 года процедура по формированию перечня была делегирована Форумному комитету МЗ РФ и регламентировалась временным положением о включении в перечень ЖНВЛС. В 2002 году приказом МЗ РФ от 21.10.2002 N 321 был введен отраслевой стандарт «Порядок организации работы по формированию перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», действовавший до 2009 года. С 2009 года процедурные моменты регламентировались приказом Минздравсоцразвития от 27.05.2009 г. № 276н «О порядке формирования проекта перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств». На этом этапе уже существовали формализованные критерии включения и исключения из перечня, была прописана обязанность заявителей о предоставлении данных о клинической эффективности и безопасности лекарственных средств, фармакоэкономической эффективности, социальной значимости и ряда иной информации [96,156].

Тем не менее, процедура была непрозрачна и требовала совершенствования. Прогрессирующие институциональные изменения в обществе, экономике, а также

системе лекарственного обеспечения населения требовали изменения и жесткой формализации процесса включения лекарственных средств в ограничительные перечни).

В настоящий момент перечень формируется в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 г. года № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» и является важнейшей институциональной нормой в сфере лекарственного обеспечения населения [94]. Впервые в процедуру экспертизы были вовлечены экспертные организации, введены интегральные шкалы оценки клинической и клинико-экономической эффективности медицинских технологий, иных важных данных. Правила диктуют ключевые параметры формирования ограничительных перечней, базируясь на данных комплексной оценки ЛП, периодичность обновления, формируя систему объективного включения и исключения медицинских технологий [96,156].

На современном этапе экспертиза лекарственных средств, предполагаемых для включения в ограничительные перечни, является сложной многоуровневой процедурой, в проведение которой вовлечены соответствующие экспертные организации, представители МЗ РФ и иных заинтересованных ведомств и министерств, главные внештатные специалисты. Окончательное решение о включении в перечень принимается профильной комиссией с учетом мнения всех заинтересованных сторон.

Являясь институциональной нормой, ограничительные перечни в существующем виде, объективизируют процедуру формирования списка ЖНВЛП и других перечней. Таким образом, перечень ЖНВЛП, а также перечни лекарственных препаратов для медицинского применения и минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи утверждаются Правительством на ежегодной основе [87,88,89,90,91,92].

В перечень ЖНВЛП на 2020 год включены семьсот пятьдесят восемь позиций. Следует считать важным, что в 2020 году перечень увеличился по сравнению с 2019

годом на 24 позиции. Количество лекарственных препаратов для лечения ВЗН в 2020 году составило 39 позиций, из них 30 производятся на территории Российской Федерации.

Помимо этого, перечень ЖНВЛП дополнен позицией «вакцины в соответствии с календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (Таблица 1).

Таблица 1 - Динамика расширения ограничительных перечней лекарственных препаратов за период 2015-2020 годы

Ограничительные перечни	2015		2016-2017		2018		2019		2020	
	ЖНВЛП	+50	608	+46	646	+60	699	+38	735	+24
ОНЛС		217		335		357		383		406
ВЗН		22		24		27		27		39
Минимальный Ассортимент ЛП		49	+1	50	+2	52	+1	53	-1	52

Тем не менее, проведенный нами анализ нормативно-правовой документации, регламентирующей такое формирование, выявил риски функционирования системы лекарственного обеспечения населения. Так, при формировании перечней не учитываются прогнозные значения заболеваемости в будущих периодах, что может послужить причиной недофинансирования/необеспечения отдельных категорий пациентов необходимыми лекарственными препаратами. Также при формировании ограничительных перечней используются классические методы фармакоэкономического анализа, которые нерелевантны для отдельных категорий пациентов (например, онкологических больных, носителей редких заболеваний). Не используется международный опыт в формировании ограничительных перечней, когда инновационные дорогостоящие медицинские технологии имеют преференции при включении в такие списки на основании реализованных проектов по финансированию лекарственного обеспечения населения.

1.2. Особенности социально-экономического механизма финансирования системы лекарственного обеспечения граждан Российской Федерации

Ресурсное обеспечение лекарственной помощи населению представляется крайне актуальной задачей, решению которой посвящен ряд исследований отечественных ученых Астафьева В.А, Белоусовой Ю.Б, Мосикян А.А Комиссаровой В. А., Колбина А.С., Татарского Б.А Ушкаревой О.А. и ряда других [7,12,54,55,160]. Заинтересованность научного сообщества в рассматриваемой проблематике обусловлена множеством рисков, возникающих на этапе реализации прав граждан РФ на лекарственное обеспечение. На предыдущем этапе нашего исследования нами рассматривались институциональные основы существующей системы обеспечения государственных гарантий на лекарственную помощь, которые, в свою очередь, должны быть обеспечены финансово для исключения реализации рисков неисполнения указанных гарантий. Вышесказанное обуславливают необходимость анализа механизмов финансирования системы лекарственного обеспечения населения в РФ.

Различные уровни источников финансирования ЛО в РФ оказывают непосредственное влияние на формирование российского фармацевтического рынка. По данным DSM group объем фармацевтического рынка в РФ достиг в 2020 году 2040 млрд. руб. что на 9,8% выше, чем в 2019 году. Объем продаж лекарственных средств в натуральном исчислении снизился на 4% и составил 6,17 млрд. упаковок. 634 млрд. руб. составили закупки для государственных и муниципальных нужд, 1 128 млрд. рублей пришлось на коммерческий сектор обращения фармацевтического рынка.

Доля ЛП отечественного производства в натуральном выражении составила 68,6% (55,7% в стоимостном выражении), иностранного – 31,4% (56,3% в стоимостном выражении). Рост цен на ЛП, входящие в перечень ЖНВЛП в 2020 году составил 5%, для остальных – 8,5%.

В 2020 году перечень ЖНВЛП дополнен 24 ЛП и 2 новыми лекарственными формами для уже включенных в этот перечень позиций: восемь противоопухолевых лекарственных препаратов, четыре для лечения бронхиальной астмы, три наименования антибиотиков и противогрибковых средств, по два для лечения вирусного гепатита С и ревматоидного артрита, по одному для использования при инсулинозависимом сахарном диабете, избытке гормона роста, псориазе, шизофрении, а также один препарат для проведения магнитно-резонансной томографии. Следует отметить, что государственный сегмент рынка, который обеспечивается федеральными финансовыми средствами (госпитальные закупки, льготное лекарственное обеспечение (с учетом обеспечения программ ВЗН, ОНЛС, региональные льготные программы) достигает 36% объёма всего рынка лекарственных средств.

При рассмотрении программ льготного лекарственного обеспечения населения обнаруживается тенденция к росту регионального сегмента (более половины финансирования). Сегмент ВЗН в 2020 году вырос до 28%.

Реализация программы ВЗН в 2020 году потребовала 65,0 млрд рублей, что на 7,4% больше, чем в 2019 году (в натуральном выражении 4,4 млн упаковок - на 6,6% больше, в 2019 году). Увеличение закупок обосновано, в первую очередь, расширением программы до четырнадцати нозологических единиц.

Программа государственного финансирования закупок дорогостоящих ЛП, предназначенных для лечения заболеваний, входящих в программу 7 высокочрезвычайно затратных нозологий, была инициирована в 2008 году. С этого времени МЗ РФ централизованно закупает лекарственные препараты для указанной популяции пациентов.

В последующие годы осуществлялось совершенствование процедур обеспечения граждан ЛП для лечения нозологий, входящих в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний, что нашло отражение во включении в 2019 году в программу еще 5 редких нозологий: гемолитико-уремический синдромом, юношеский артрит с системным началом, мукополисахаридоз I, II и VI типов (Федеральный закон от 3 августа 2018 г. № 299-

ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»), в 2020 году были включены еще 2 орфанных заболевания: апластическая анемия неуточненная, наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного) X (Стюарта-Прауэра) (Федеральный закон от 27 декабря 2019 г. № 452-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»).

Лекарственное обеспечение и правила ведения федерального регистра лиц с ВЗН осуществляются в соответствии с ПП РФ от 26.11.2018 г. № 1416, за счет средств, предусмотренных федеральным бюджетом с учетом 3-х летнего временного горизонта.

Совокупное количество граждан, состоящих в федеральном регистре, по состоянию на 1 января 2020 года, составляло 219 318 человек. В то же время наблюдается ежегодный рост числа пациентов по всем нозологическим единицам (в диапазоне от 8 % до 15,9 %) не только за счет показателей заболеваемости, но и по причине совершенствования процедур оказания медицинской и лекарственной помощи, что ведет к росту продолжительности лет качественной жизни (Таблица 2).

Назначение и отпуск лекарственных препаратов осуществляется в отношении каждого больного персонально в соответствии с данными федерального регистра (Таблица 3), стандартами оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями, которые являются базой при определении потребности в бюджетных ассигнованиях на лекарственную помощь рассматриваемой популяции пациентов. Для исключения ситуации дефицита количество необходимых лекарственных средств формируется с учетом пятнадцатимесячного временного горизонта.

Рассмотрение заявок субъектов РФ в 2019 и 2020 годах (с учетом товарных остатков, а также планируемой двенадцатимесячной потребности в ЛП), позволило выявить дефицит программы ВЗН в размере порядка шесть млрд. рублей, что обусловило недостаточность финансовых ресурсов в 2019 году (МЗ РФ не был

Таблица 2 - Динамика численности пациентов с ВЗН (2018-2020 гг.)

Нозологические формы	Численность больных ФРВЗН (чел.)		
	01.01.2018	01.01.2019	01.01.2020
Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	85 310	93 397	100 878
Рассеянный склероз	63 526	70 325	75 871
Трансплантация	13 797	15 944	17 648
Болезнь Гоше	364	383	403
Гемофилия	9 426	9 952	10 404
Гипофизарный нанизм	5 145	5 914	6 524
Муковисцидоз	3 486	3 816	3 960
Мукополисахаридозом I типа	-	62	99
Мукополисахаридозом II типа	-	110	124
Мукополисахаридозом VI типа	-	41	47
Гемолитико-уремический синдром	-	166	385
Юношеский артрит с системным началом	-	912	1 428
Апластическая анемия неуточненная	-	-	1 259
Наследственным дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного) X (Стюарта-Прауэра	-	-	288
Всего:	181 054	201 022	219 318

закуплен целый ряд лекарственных препаратов, на конец отчетного периода зафиксирован дефицит в отдельных регионах, в основном это касалось позиций препарата Леналидомид). В условиях реализованного риска дефицита ЛП МЗ РФ в

последнем квартале 2019 года инициировал закупки за счет бюджетных ассигнований 2020 года.

Таблица 3 - Численность пациентов, включенных в федеральный регистр ВЗН и бюджетные ассигнования на лекарственное обеспечение рассматриваемой популяции больных в 2018 – 2020 г.г.

Год	2018	2019	2020
Численность ВЗН, человек	181 054	201 022	219 318
Прирост численности, %		11,0%	9,1%
Утвержденная потребность на 15 мес. (ПП РФ №1416), тыс. руб.	51 396 300,0	68 492 810,2	82 088 416,5
Бюджетные ассигнования, тыс. рублей	43 615 528,0 (ФЗ от 05.12.2017 №362)	55 715 528,0 (ФЗ от 29.11.2018 № 459-ФЗ), из них на 5 нозологий – 10,7 млрд рублей	61 808 582,0 (ФЗ от 02.12.2019 № 380-ФЗ), из них на 2 нозологии – 2,0 млрд рублей
Кассовое исполнение	100%	100%	

Перечень препаратов, предназначенных для лекарственного обеспечения пациентов с ВЗН регламентирован распоряжением Правительства РФ от 12.10.2019 г. № 2406-р. Совокупно в перечне лекарственных препаратов для лечения высокочрезвычайных нозологий в 2020 г. присутствуют 39 МНН (в 2018- 2019 гг. – 27 МНН), из которых 17 это оригинальные лекарственные средства, находящиеся под правовой защитой патента

Сокращение затрат на лекарственное обеспечение стало возможно в ходе централизованных закупок, не в последнюю очередь, за счет появления воспроизведенных ЛС, в том числе произведенных на территории РФ. Важной составляющей снижения затрат федерального бюджета является заключение долгосрочных государственных контрактов на поставку ЛП, которые находятся под патентной защитой, при условии значимого уменьшения цены на такие медицинские технологии. Так, экономия в 2019 году достигла два млрд рублей за

счет вывода на фармацевтический рынок препарата Экулизумаб отечественного производства. В 2020 году МЗ РФ реализовало долгосрочный государственный контракт на поставку препарата Леналидомид, экономия бюджета составила 1,7 млрд рублей, что было реализовано за счет договоренности с компанией-производителем о снижении цены на 30%.

Высвободившиеся финансовые ресурсы были перенаправлены на закупку иных медицинских технологий для всеобъемлющего обеспечения потребности и реализации институциональных прав граждан на лекарственное обеспечение.

Еще одной из программ льготного лекарственного обеспечения в Российской Федерации являлась программа ОНЛС, в соответствии с которой обеспечение льготных категорий граждан необходимыми и важнейшими ЛП проводится в соответствии со стандартами оказываемой медицинской помощи. Перечень ОНЛС в 2020 году был дополнен двадцатью тремя позициями, 22 из которых производятся за рубежом. Совокупный финансирование программы в 2020 году достигло 41,3 млрд рублей, что на 38,3% меньше, чем в 2019. Наблюдается также уменьшение числа упаковок – на 7,4% по сравнению с предыдущим годом.

Несмотря на постоянный рост финансирования лекарственного обеспечения и улучшение качества лекарственной помощи в РФ существуют ситуации риска, существенно влияющие на функционирование отечественного фармацевтического рынка. Так, число граждан РФ, имеющих право на социальную услугу в виде льготного лекарственного обеспечения в 2018 году составляло 15 438 860 человек, из которых порядка 80% отказались от указанной услуги в пользу денежной компенсации.

Следует отметить, что льготные группы населения в соответствии с Федеральным законом № 178-ФЗ реализовывают право на монетизацию льгот (статья 6.3), однако, монетизировав услугу, могут получить льготную лекарственную помощь в соответствии с Постановлением Правительства № 890, что обуславливает дублирование финансирования лекарственного обеспечения, нарушая страховой принцип и создавая дефицит финансовых ресурсов на закупку

лекарственных средств для отдельных категорий граждан, которые имеют право на государственную помощь [75,76].

Обсуждая проблематику государственного финансирования лекарственного обеспечения населения нельзя не упомянуть о затратах на фармакотерапию социально-значимых заболеваний: туберкулез, инфекции, передающиеся преимущественно половым путем, гепатиты В и С, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), ЗНО, сахарный диабет, психические расстройства и расстройства поведения, ССЗ [93].

Перечень ЖНВЛП на 2020 год включает в себя 36 МНН для лечения социально-значимых вирусных заболеваний, из них: для лечения ВИЧ-инфекции – 25 МНН, для лечения гепатитов В и С – 11 МНН. Перечень был расширен на 3 МНН для лечения гепатитов В и С (Глекапревир+Пибрентасвир Гразопревир + Элбасвир, Софосбувир).

Централизация государственных закупок антиретровирусных препаратов позволила снизить стоимость фармакотерапии одного больного более чем в два раза. Сохраненные бюджетные средства дали возможность увеличить к концу 2017 года количество ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные препараты, находящихся под диспансерным наблюдением, с 39,5% до 50 % без привлечения дополнительных финансовых ресурсов.

Выявление потребности в лекарственных средствах в ходе закупок осуществляется МЗ РФ, в соответствии с данными федерального регистра пациентов с ВИЧ и заявками региональных органов здравоохранения, которые отражают персональную потребность в ЛС каждого пациента в соответствии с используемой схемой фармакотерапии. Также используются прогнозные показатели изменения количества новых случаев ВИЧ-инфекции с учетом региональной специфики. Так, бюджетные ассигнования на антиретровирусные препараты в 2020 году были предусмотрены в объеме 27 252 069,0 тыс. рублей и учитывали использование соответствующих медицинских технологий у 75 % пациентов с ВИЧ в период до ноября 2020 года и 90% в период до конца 2020 года (Таблица 4).

Таблица 4 - Динамика финансирования фармакотерапии пациентов в ВИЧ в РФ

Наименование показателя	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Численность пациентов с ВИЧ (включенных в ФР), чел.	715 192	741 488	813 032 (прогноз)
Численность пациентов, получающих АРВТ, %	60,0 %	68,1 %	75-90%
Потребность в лекарственных препаратах, млрд. руб.	21,6	35,6	42,8
Финансирование АРВТ, предусмотренное в федеральном бюджете, тыс. руб.	21 641 169,00	23 694 947,2	27 282 069,0

Как в 2019, так и в 2020 годах наибольший объем финансовых затрат в ходе льготного лекарственного обеспечения населения приходится на препараты для лечения онкологических заболеваний. На них приходится 21,3% от совокупного объёма всего сегмента ЛЛО в денежных единицах. 72,0% ЛП реализуется по программам регионального льготного обеспечения. Следует отметить, что в 2020 году наблюдалось снижение на 17,9% в стоимостном выражении по отношению к 2019 году, что, вероятно, связано с со смещением закупок указанных медицинских технологий в госпитальный сектор. Рост числа пациентов с ЗНО будет прогрессивно вызывать рост финансовых затрат на фармакотерапию указанной популяции пациентов.

Финансовые затраты для лечения социально-значимых заболеваний составляют значительную часть государственного бюджета лекарственного обеспечения граждан. Следует считать важным, что затраты на ведение отдельного пациента значительно отличаются в различных субъектах РФ. Так, например, регионы с наибольшими финансовыми затратами на ведение одного пациента с ЗНО: Республика Тыва (135 тыс. руб.), Якутия (115 тыс. руб.), Москва (109 тыс. руб.). Наименьшие персонифицированные затраты на лечение ЗНО: Нижегородская область (5 тыс. руб.), Республика Крым (7 тыс. руб.),

Ленинградская область (11 тыс. руб.), Новгородская область (12 тыс. руб.) Соответственно, расходы на одного пациента в Республике Тыва и Новгородском регионе отличаются в 27 раз. Также наблюдаются значительные различия в относительных показателях объема от общего совокупного бюджета на терапию ЗНО: Москва (48,1% от общего бюджета по РФ), Московская область (13,5% от общего бюджета по РФ), Санкт-Петербург (11,8% от общего бюджета по РФ). Схожая ситуация и с лекарственным обеспечением сердечно-сосудистых заболеваний, пациентов с ВИЧ, сахарным диабетом [103].

Указанное создает риски невозможности в полном объеме реализовать права граждан на лекарственную помощь. Значимость рассматриваемых нами нозологий частично отражена в паспорте программы Национального проекта «Здравоохранение», основными задачами реализации которого явились: снижение смертности населения трудоспособного возраста, снижение смертности от болезней системы кровообращения, снижение смертности от злокачественных новообразований.

Таким образом, приоритеты государственной системы здравоохранения определены: наиболее актуальными направлениями для научно-практических изысканий являются исследования, направленные на совершенствование оказания медицинской и лекарственной помощи пациентам с социально-значимыми заболеваниями, в частности ЗНО, ССЗ и больным трудоспособного возраста с потенциально излечиваемыми состояниями.

1.3. Международный опыт финансирования программ лекарственного обеспечения

В зарубежных странах представлены различные подходы к выработке механизмов лекарственного обеспечения населения, однако, цель всегда одна - максимально доступное и эффективное лечение, как на стационарном, так и на амбулаторном этапах [161,266].

Оценка рисков функционирования существующих систем лекарственного обеспечения напрямую зависит от уровня экономического развития каждой конкретной страны, в связи с чем имплементация зарубежного опыта в РФ затруднена, в то же время представляется необходимой информационной базой.

Модели финансирования здравоохранения можно классифицировать по разным параметрам – единой классификации не существует. Все существующие модели можно свести к трем основным базовым:

- государственно-бюджетная;
- социально-страховая;
- частная модель

Каждая модель финансирования системы здравоохранения имеет свою специфику. Однако можно выделить два основных типа рассматриваемых систем: бюджетное финансирование здравоохранения и обязательное медицинское страхование [97,173].

Бюджетная модель предполагает полный охват населения (все граждане страны имеют право на медицинскую и лекарственную помощь), финансируется из средств налогоплательщиков, предполагает контроль со стороны органов власти и управляется уполномоченными правительством организациями. Существующие системы здравоохранения, которые базируются на бюджетном финансировании имеют (как правило) единственного страховщика - государство. Реализация модели предусматривает 2 пути финансирования здравоохранения: с помощью прямого финансирования медицинских учреждений; с помощью создания государственных страховых фондов, через которые финансируются лечебные учреждения. В странах с государственными системами здравоохранения политика в области медицинской и лекарственной помощи населению определяется, обычно, федеральным министерством здравоохранения. Основой является тот базис, что основные направления развития медицинской и лекарственной помощи населению являются прерогативой федеральных органов управления, а планирование деятельности и ее операционное управление осуществляется на местах. Модель здравоохранения, реализованная в СССР (Модель Семашко, бюджетная модель)

отличалась главенствующей ролью государства в организации медицинской и лекарственной помощи населению и вертикально-ориентированной централизацией. В то же время она послужила основой для многих систем, которые используются в зарубежных странах [69,97].

Финансирование системы здравоохранения с использованием страховой модели характерна тем, что финансовыми источниками медицинской и лекарственной помощи являются обязательные страховые взносы, которые выплачивают работающие граждане страны или работодатель. Обычно размер страхового взноса устанавливается в виде фиксированного процента от заработной платы застрахованного. Тогда как для страхования неработающих возможно два варианта: уплачиваемые работником или работодателем страховые взносы являются одновременно взносами за неработающих членов семей; страховые взносы за неработающее население являются бременем государственного бюджета и/или иных бюджетов. Виды и объемы лекарственной медицинской помощи, гарантированной застрахованным лицам определяются на федеральном и/или региональном уровнях в программе ОМС. В системе обязательного медицинского страхования размер страхового взноса обычно не привязан к оценке персонального риска возникновения страхового случая и с объемом помощи, которая потенциально может потребоваться застрахованному [7,155].

В государствах с системой частного финансирования здравоохранения источником для оплаты лекарственной и медицинской помощи являются личные средства граждан и страховые полисы, предоставляемые работнику работодателем. Объем страхового покрытия определяется суммой, уплачиваемой за страховку. Тарифы устанавливаются страховыми компаниями и могут зависеть от индивидуального риска развития заболеваний, этапа оказания помощи: стационарного или амбулаторного.

Во многих европейских странах на амбулаторном этапе оказания лекарственной помощи лекарственные средства, приобретаемые по рецепту врача, предоставляются пациенту на льготной основе. В то же время следует учитывать, что отдельные группы пациентов получают лекарственные средства безвозмездно,

в то время как другие должны частично оплачивать проводимую фармакотерапию [5,7]. В странах с невысоким уровнем жизни, например, стоимость лекарств может компенсироваться только пенсионерам или иным социально незащищенным группам граждан. Следует обратить внимание на межстрановые особенности. Так, во Франции сумма доплаты зависит от диагноза и может составлять от нуля (лекарственное средство бесплатно для пациента) до 35% или 65%. В Объединенном Королевстве доплата фиксирована: вне зависимости от стоимости лекарственного средства, пациент доплачивает за него примерно 6 фунтов. Следует отметить, что декретированные и малоимущие слои населения, пенсионеры, дети освобождены от доплат. Схожая система дифференцированного соплатежа существует в Дании, Финляндии, Италии. В Германии и Австрии существует система фиксированных соплатежей. Система соплатежей способствует оптимизации спроса и предложения лекарств, снижая вероятность избыточных запасов лекарственных средств, отпускаемых по льготным рецептам [5].

Наиболее интересен с точки зрения построения системы лекарственной помощи опыт Франции, который имеет сложное устройство. Государственное медицинское страхование во Франции является обязательным и охватывает практически все население страны. Любой гражданин Франции, вне зависимости от уровня дохода и социального статуса, имеет право на медицинскую и лекарственную помощь. Финансирование системы здравоохранения Франции осуществляется за счет взимания 20% налога с работающего населения страны, а также иных налогов. Государственная программа страхования оплачивает 75% расходов застрахованного. Полностью оплачиваются расходы на медицинскую и лекарственную помощь в случае наступления несчастного случая, женщинам на поздних сроках беременности, инвалидам, больным диабетом, астмой, эпилепсией и пациентам с онкологическими заболеваниями. На стационарном этапе около 80% затрат за первый месяц пребывания в госпитале пациенту возмещается, оставшуюся сумму пациент оплачивает из собственных средств. Необходимость продолжения лечения в стационарных условиях дает право делать это на безвозмездной основе. Расходы на лекарственные средства возмещаются пациенту

не в полном объеме: при визите в аптеку выписанным врачом рецептом пациент оплачивает полную стоимость лекарственного средства, после чего 75% от оплаченной суммы поступает на счет пациента [40,171].

Лекарственные средства, выписываемые медицинскими работниками, стоимость которых возмещается страховой компанией, проходят процедуру административной тарификации. Торговые наценки на такие лекарства регламентируются отдельными нормативными актами, их цены устанавливаются по результатам соглашения между производителем/его представителем и государственным комитетом по экономике товаров для здравоохранения [40].

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1

На основании анализа отечественных литературных данных, нормативных документов, характеризующих политику и механизмы лекарственного обеспечения населения, определены основные этапы институциональных изменений, сформировавших существующую систему лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации. Установлено, что важнейшей институциональной нормой являются государственные гарантии граждан на льготное лекарственное обеспечение, реализуемые по таким параметрам как: эффективность и безопасность, гарантии предоставления, гарантии финансирования.

Проведенный нами анализ реализации государственных программ ЛО позволил выявить тенденцию к увеличению объемов территориальных программ лекарственной помощи населению, реализуемых за счёт региональных бюджетов. Выявлены риски «дублирования» мер социальной помощи гражданам, имеющим право на льготное лекарственное обеспечение, недостаточного финансирования федеральных и региональных программ ЛО, риски несоответствия в определении потребности в лекарственной помощи и спроса на лекарственную помощь.

Контент анализ литературы по вопросам функционирования зарубежных систем лекарственного обеспечения населения позволил выявить тот факт, что

оценка рисков функционирования таких систем напрямую зависит от уровня экономического развития каждой конкретной страны. Существующие модели финансирования систем здравоохранения можно условно отнести к трем базовым: государственно-бюджетная, социально-страховая и частная модели.

Каждая из указанных моделей имеет свою специфику. В то же время можно выделить два основных типа финансирования систем здравоохранения: бюджетное финансирование и обязательное медицинское страхование.

Установлено, что наиболее актуальными направлениями с точки зрения совершенствования медицинской и лекарственной помощи, являются пациенты с социально-значимыми заболеваниями, злокачественными новообразованиями, сердечно-сосудистыми патологиями и граждане трудоспособного возраста с потенциально купируемыми состояниями.

Результаты проведенного нами анализа и обобщения литературных данных выявили наличие рисков эффективного функционирования системы лекарственного обеспечения населения, связанных, в первую очередь, с ее финансированием. Указанное диктует необходимость разработки методологических основ формирования системы управления экономическими рисками при реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения.

ГЛАВА 2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО ПОДХОДА В ОБЛАСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРАВ ГРАЖДАН НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

2.1. Диагностический анализ рисков в системе лекарственного обеспечения

Одним из последствий глобализации является ее опосредованное влияние на риски. Процесс глобализации в значительной мере способствовал нивелированию воздействия и снижению вероятности возникновения определенных рисков ситуаций (глобальных, региональных, природных и техногенных, и иных), одновременно являясь фактором возникновения и воздействия иных рисков. Глобализация представляется важным источником институциональной трансформации, по мере развития которой можно наблюдать общество нового типа, формирующееся инновационными технологиями. В то же время, скорость формирования институтов может отличаться (опаздывать) от скорости формирования социальных и организационных трансформаций.

С целью разработки методологических основ формирования системы управления рисками лекарственного обеспечения населения РФ нами проведен информационный поиск, отбирались и анализировались зарубежные и отечественные работы, посвященные оценке и анализу рисков. Использование контент-анализа, PEST-анализа, системного и структурного подходов предполагалось для структурирования рисков, классификации причин их возникновения, определения индикаторов рисков, непосредственно влияющих на оказание лекарственной помощи населению РФ, а также выделения экономических рисков реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения. Метод гносеологического анализа использовался для определения терминологических характеристик «экономических рисков» лекарственного обеспечения.

Американский экономист Фрэнк Найт в 1921 году в своей работе «Риск, неопределенность и прибыль» первым обратил внимание на необходимость

рациональных поведенческих реакций в условиях возникновения рискованных ситуаций. Им было предложено определение: «риск является количественным измерением неопределенности».

«Риск», как явление, сопровождающее человечество с момента его зарождения, нуждается в системном анализе, что даст возможность учитывать его объективные и субъективные характеристики, внешние и внутренние факторы вероятности его возникновения, описать количественные и качественные характеристики, правовые аспекты [2].

Глобализация, плоды научно-технического прогресса зачастую определяются обществом не только как позитивные изменения, но как риски для человечества: возможность возникновения и распространения эпидемий, негативное влияние на здоровье внешних техногенных факторов, генномодифицированные продукты питания, стресс и, как результат, рост заболеваемости и смертности населения – являются значимыми факторами риска. Соответственно возникают требования к государству и его институтам, отвечающим за исполнение законодательных и исполнительных функций в сфере охраны здоровья человека [39,71,102].

В связи с вышесказанным, а также перспективами, определенными Стратегией лекарственного обеспечения населения РФ, в том числе планируемый переход на одноканальное финансирование медицинской и лекарственной помощи в рамках систем обязательного медицинского страхования и всеобщего лекарственного обеспечения, влекут за собой увеличение экономических и иных рисков лекарственного обеспечения. Соответственно, необходимо последовательное и неотложное формирование системы определения параметров таких рисков, а также механизмов управления ими, что было выполнено согласно разработанному плану настоящей работы (рисунок 1). Последовательность этапов при разработке плана нашего исследования предполагала использование научно-обоснованного алгоритма:

На первом этапе нами были проанализированы институциональные изменения в сфере обращения лекарственных средств, которые легли в основу

существующих механизмов финансирования лекарственной помощи населению. Следующий этап предполагал проведение диагностического анализа рисков в системе лекарственного обеспечения, определение факторов возникновения рисков, их индикаторов и характеристик, вариантов реализации рисковых ситуаций, разработку мероприятий по снижению вероятности возникновения рисков и концептуальных основ функционирования системы лекарственного обеспечения населения с учетом параметров регулирования экономических рисков.

С использованием логического анализа, а также на основании проведенных ранее исследований, нами выдвинута гипотеза, что отдельные экономические риски лекарственного обеспечения населения могут быть выявлены, оценены и скорректированы в оперативном порядке. На основании указанной гипотезы разработан план формирования системы управления экономическими рисками при реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения.

План предусматривал:

- Прикладные исследования по определению потребности в лекарственной помощи;
- Прикладные исследования по разработке инструментария совершенствования методик клинико-экономического анализа;
- Прикладные исследования по внедрению инновационной системы закупок;
- Анализ разработанной концепции управления экономическими рисками при реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения на примере социально-значимой нозологии.

План нашего исследования был нацелен, в первую очередь, на минимизацию негативных последствий ситуаций риска. В то же время на всех этапах работы с рисками (идентификация, анализ приемлемости, предотвращение и т.д.) важна одинаковая трактовка понятия «риск». Анализ отечественных и зарубежных работ показывает его различное толкование. Ученые дают целый ряд описательных



Рисунок 1 - Программа исследования. Формирование системы управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения

характеристик термину «риск»: потенциально измеряемая вероятность потерь. Термин «риск» подразумевает: «ситуацию неопределенности, которая влияет на вероятность возникновения в ходе различных процессов негативных ситуаций и/или их последствий», «фиксация убытков», «недополучение заранее запланированной прибыли», «неопределенность/нестабильность финансовых результатов организации в будущих периодах», «измеримое в денежных единицах вероятность отдельного события, приводящего к потерям», «возможность потери материальных/товарных ценностей в результате меняющейся ситуации, отличной от предполагаемой планами и расчетами».

Наиболее часто «риск» означает неопределенность результата с возможностью негативных последствий определенных действий или событий, препятствующих достижению цели. В случаях экономических рисков это,

например, потеря части ресурсов, прибыли в связи с неблагоприятными обстоятельствами [2,3,74,98]. Вместе с этим в некоторых зарубежных стандартах по управлению рисками, включая ИСО 31000, термин «риск» подразумевает разнонаправленные последствия неопределенности: и позитивные, и негативные. Однако для общества, организации, индивида, опасность представляют негативные события, в связи с чем, по нашему мнению, термин «риск», рассматриваемый в сфере, связанной с любым этапом производства и применения лекарственных средств, нужно рассматривать как потенциальную возможность реализации негативного события. Такое понимание согласуется с определением «риска» как комбинации вероятности причинения вреда и тяжести этого вреда», которое дано в «Правилах надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» (2016).

Акцент на негативные последствия рисков лежит в основе стратегий управления рисками, которые направлены на их минимизацию и устранение. В настоящее время принципы управления рисками применяют в различных областях: здравоохранении, фармацевтической промышленности, фармаконадзоре [27,57,100]. Однако риски лекарственного обеспечения населения лишь частично можно обсуждать в аспекте общих принципов управления риском для качества медицинской и фармацевтической помощи, поскольку процесс лекарственного обеспечения много шире и не все риски подпадают под действие стандартов GMP и ICH Q9. Для отработки риск-ориентированного подхода отдельных видов деятельности постановлением Правительства №806 в 2016 году был утверждён перечень видов контроля, в том числе субъектов обращения лекарственных средств, занимающихся: оптовой торговлей лекарственными средствами, доклиническими исследованиями, розничной торговлей лекарственными препаратами для медицинского применения, уничтожением лекарственных препаратов, производством лекарственных средств. Однако указанный документ рассматривает отнесение субъекта к определенной категории риска, связанной с его операционной деятельностью, не учитывая возникающие экономические риски лекарственного обеспечения населения.

Так, риски в сфере систем здравоохранения и лекарственного обеспечения населения РФ изучались отечественными учеными с различных точек зрения. Кучеренко В.З были изучены вопросы риск-менеджмента в системе управления качеством лечебно-диагностических мероприятий: социально-правовые и экономические риски, риски, связанные с управлением процессами, профессиональные риски, обусловленные гражданско-правовыми отношениями, риски здоровью медицинского персонала. Рассмотренные автором ситуации риска относились к оценке безопасности оказания медицинской помощи пациентам [60,61].

Бурыкин И.М. в ходе своего исследования изучал методические проблемы управления рисками в российском здравоохранении, несовершенство терминологической составляющей, недостаточность юридического регулирования и смежные вопросы [24].

Важным событием в фармацевтической области является введение обязательной маркировки лекарственных средств. В ходе Российского фармацевтического форума Адама Смита, проходившего в Санкт-Петербурге, Дмитрий Баглей (директор компании Tracerpharm) отметил следующие риски: значительная волатильность регуляторных требований и практик, недостаточность репрезентативных данных в системах участников, неоптимальная автоматизация процессов, использование различных видов информационных систем с отличающимися данными.

Рядом отечественных исследователей изучались риски на этапе производства лекарственных средств (обеспечение качества лекарственных средств), их государственной регистрации, послепродажного движения [21,103,104,170,171].

Таким образом, некоторые риски, возникающие на различных этапах обращения лекарственных средств, оцениваются как государством, так и другими субъектами фармацевтического рынка. Однако, описанные ситуации риска, контролируемые на различных уровнях, касаются, в первую очередь, процедур обеспечения качества лекарственных препаратов. В тоже время существуют другие

категории рисков, со значительной долей вероятности возникающие на этапе обращения лекарственных средств.

Нами были изучены подходы, используемые учеными различных специальностей для определения термина «риск» и с использованием гносеологического анализа дано определение «экономические риски» реализации государственных программ лекарственного обеспечения — это события/ряд событий, реализация которых может приводить к возникновению потерь финансовых и иных ресурсов при принятии управленческих решений. Важным следует считать, что такие решения принимаются в условиях неопределенности в ситуации «неизбежности» выбора.

В результате анализа применения понятия «риск» в сфере лекарственного обеспечения в государственном здравоохранении РФ нами выявлено отсутствие:

- системных и методологических подходов на государственном уровне к оценке возникновения рисков ситуаций в области обращения лекарственных средств, в частности на этапе планирования потребности в применении медицинских технологий, включающей использование лекарств или их рационального применения;
- регламентов применения конкретных методов анализа экономических рисков в данной сфере деятельности;
- обязательности анализа экономических рисков.

Вышеуказанное подтверждается данными проведенного нами информационного поиска по следующим ключевым словам: «риски лекарственного обеспечения», «экономические риски лекарственного обеспечения», «прогнозирование потребности в лекарственных средствах». Нами не были выявлены работы, посвященные комплексным подходам к управлению указанными рисками лекарственного обеспечения населения. Более того, отсутствуют нормативно-правовые акты и методические рекомендации по оценке экономических рисков в области обращения лекарственных средств как на федеральном, так и на региональном уровнях

Проведенный анализ выявил необходимость разработки и научного обоснования методологических основ формирования системы управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения.

Успешное управление рисками лекарственного обеспечения населения РФ невозможно без определения факторов риска и группировки их по характеру и вероятности возникновения. Исходя из этого, нами, с использованием модифицированного PEST-анализа (при проведении анализа мы использовали не 5, а 3 шкалы: высокая вероятность возникновения риска, средняя вероятность возникновения риска, низкая вероятность возникновения риска без проведения оценки весомости каждого события с присвоением ему определенного веса от 1 до нуля), проведено разделение рисков на следующие категории: макроэкономические, социальные, природно-климатические, техногенные, операционные и медико-социальные риски.

Макроэкономические риски традиционно характеризуются диспропорцией финансовых средств на фоне политических, экономических шоков. В аспекте лекарственного обеспечения это нехватка финансовых средств на лекарственную помощь вследствие опережающего роста цен на лекарственные препараты; недостаточные объемы планируемых поставок лекарственных препаратов; ухудшение качества медицинской помощи за счет снижения объемов применения высокоэффективных лекарственных средств, отсутствие системы страхования лекарственной и медицинской помощи и, как следствие, невозможность реализации гражданами конституционных прав на лекарственное обеспечение.

Социальные риски при лекарственном обеспечении возникают в результате неспрогнозированных изменений социальных процессов, увязанных с потреблением лекарств: демографической ситуации, приводящей как к снижению, так и повышению потребности в лекарственных препаратах, миграции населения, недостаточного уровня квалификации врачей и лиц, участвующих в системе лекарственного обеспечения, снижения уровня готовности платить за

лекарственную медицинскую помощь, который обусловлен реальными доходами населения.

Медико-социальные риски обусловлены неадекватным прогнозированием потребности в лекарственной помощи населению, что может быть связано с изменением демографической структуры населения (постарение населения, снижение уровня рождаемости), динамикой показателей заболеваемости (рост числа пациентов со злокачественными новообразованиями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, трансграничного завоза инфекционных болезней мигрантами), особенности показателей заболеваемости и распространенности в регионах РФ.

Операционные риски представляют особую группу рисков, которые наиболее тесно связаны с оказанием лекарственной помощи. Они включают: несоответствие структуры перечня и объемов лекарственной помощи структуре заболеваемости и объемам оказания медицинской помощи; несоответствие структуры перечня и объемов лекарственной помощи порядкам, стандартам оказания медицинской помощи и клиническим рекомендациям; несоответствие реально оказываемых объемов высокотехнологической медицинской помощи с потребностью; неспрогнозированная потребность в инновационных медицинских технологиях при внедрении новых видов диагностической, лечебной и профилактической медицинской помощи; неспрогнозированная потребность лекарственной помощи при вводе в действие новых и/или при увеличении мощности существующих лечебных учреждений, их перепрофилизации и переоснащении; внеплановый переход на оказание новых медицинских услуг, требующих лекарственной поддержки; внеплановый отказ от ранее запланированных объемов медицинских услуг, требующих лекарственной поддержки; выявление значимых побочных действий лекарств, приводящих к их отзыву; использование неэффективных медицинских и лекарственных технологий. Определено, что на текущий момент операционные риски являются преобладающими, но, в то же время, поддающимися коррекции на оперативном и методическом уровне.

Природно-климатические и техногенные риски также возможны. Они подразумевают возникновение эпидемий заболеваний, требующих внеплановых объемов медицинской, в том числе лекарственной помощи в случаях возникновения стихийных бедствий, аварий, техногенных катастроф, а также нарушения в поставках лекарственных препаратов, неоказания плановой медицинской помощи вследствие этих ситуаций.

По времени возникновения риски распределяются на ретроспективные, текущие и перспективные риски. Анализ ретроспективных рисков, их характера и способов снижения необходим для более точного прогнозирования текущих и перспективных рисков [41].

В целях своевременного выявления и профилактики ситуаций риска целесообразно выделить индикаторы риска в системе государственного лекарственного обеспечения населения. Исходя из проведенного нами анализа, к ним следует отнести тренды показателей, отражающих текущее состояние в здравоохранении, в том числе в фармацевтической сфере:

- отсутствие данных по заболеваемости и распространенности (в том числе прогнозных значений) по основным нозологическим группам;
- негативная динамика заболеваемости и смертности населения, обусловленная недостаточным использованием инновационных лекарственных средств;
- недостаточность нормативов финансирования медицинской и лекарственной помощи;
- увеличение числа лиц льготной категории, отказавшихся от государственной поддержки лекарственного обеспечения в пользу денежной компенсации;
- несогласованность потребности в лекарственной помощи фактическим закупкам лекарственных препаратов, в том числе централизованно закупленных в рамках государственных программ лекарственной помощи населению РФ;
- замещение высокоэффективных лекарственных препаратов на малоизученные с точки зрения их клинических и фармакоэкономических характеристик;
- состояние неопределенности при заключении контрактов с поставщиками;

Нами обобщены факторы риска лекарственного обеспечения населения РФ, их основные индикаторы и вероятность возникновения (Таблица 5). Знание этих индикаторов риска обосновывает необходимость их регулярного анализа и мониторинга.

Таблица 5 - Факторы и индикаторы рисков лекарственного обеспечения населения Российской Федерации

Фактор риска	Категория риска	Индикатор риска
Невозможность реализации гражданами конституционных прав на ЛО	Макроэкономические	Политические и финансовые шоки, институциональный вакуум, рост безработицы, гиперинфляция
Снижение розничного сегмента потребления лекарственных препаратов	Социальные	Платежеспособность населения
Неадекватное прогнозирование объемов лекарственной помощи населению	Медико-социальные	Изменение демографической структуры населения; изменение показателей заболеваемости; фармакоэпидемиологические характеристики
Снижение качества лекарственной помощи в льготном сегменте потребления ЛС	Операционные	Отсутствие четкой координации на различных уровнях; неэффективное использование ресурсов Неиспользование инновационных подходов к ЛО
Отсутствие необходимой лекарственной помощи	Природно-климатические и техногенные	Возникновение заболеваний эпидемического характера возникновение техногенных катастроф

Как показывает системный анализ, мероприятия по выявлению индикаторов риска необходимы на разном уровне: федеральном, субъекта федерации и далее по направлению «сверху – вниз».

2.2. Концептуальные основы функционирования системы лекарственного обеспечения населения с учетом параметров регулирования экономических рисков

Некоторые описанные нами выше риски могут поддаваться коррекции на государственном уровне при планировании мероприятий в сфере демографической, миграционной, социальной политики, а также в управлении трудовыми ресурсами в здравоохранении как на федеральном уровне, так и на уровне субъекта РФ.

С использованием логического анализа нами установлено, что все проанализированные нами категории риска (макроэкономические, социальные, медико-социальные, операционные, природно-климатические и техногенные) в той или иной степени составляют экономические риски лекарственного обеспечения населения РФ. Далее, из проанализированных факторов риска лекарственного обеспечения населения нами были выделены экономические факторы риска, непосредственно влияющие качество и доступность лекарственного обеспечения для граждан РФ (в рамках государственных программ лекарственного обеспечения). Определены характеристики рисковых ситуаций, последствия реализации риска, мероприятия по снижению вероятности реализации риска (Таблица 6).

При этом влияние на экономические риски определяется, в наибольшей мере: политикой финансирования лекарственной помощи, связанными с ней адекватными объемами закупок (с учетом реальной потребности), функциональностью ограничительных перечней лекарственных препаратов, рациональностью использования медицинских технологий. Следует учитывать, что экономические риски лекарственного обеспечения населения, как было указано ранее, опосредованно связаны с описанными выше другими категориями рисков. Тем не менее, операционное воздействие на риски лекарственного обеспечения населения (макроэкономические, социальные, медико-социальные,

Таблица 6 - Экономические риски в сфере лекарственного обеспечения населения Российской Федерации

Фактор риска	Характеристика риска	Реализация риска	Мероприятия по снижению рисков
Рост заболеваемости по социально-значимым группам болезней	Увеличение числа пациентов, отсутствие информации о потребности в ЛО	Недофинансирование ЛО	Прогнозирование заболеваемости/распространенности, ранняя диагностика
		Недостаточное использование высокоэффективных инновационных ЛП	Контроль обоснованности назначений ЛС, прогнозирование клинических исходов
Географическое распределение заболеваемости	Отсутствие типологизации фармацевтической помощи	Нехватка ресурсов из-за недоучета особенностей потребности в ЛС	Типологизация фармацевтической помощи с учетом данных по заболеваемости/распространенности болезней
Использование неэффективных медицинских технологий	Снижение эффективности лечения, негативное влияние на исходы болезни	Увеличение затрат за счет применения дополнительной фармакотерапии	Прогнозирование клинических исходов
Недофинансированность бюджетов различных уровней	«Вымывание» инновационных клинически эффективных ЛС	Увеличение затрат на фармакотерапию за счет использования низкоэффективных ЛП	Применение релевантных инновационных методов клинико-экономического анализа
Недостаточное использование инновационных лекарственных средств	Состояние неопределенности связанной с клинической и экономической составляющей применения инновационных ЛП	Недофинансирование ЛО, увеличение затрат на фармакотерапию за счет использования малоэффективных медицинских технологий	Делегирование держателем бюджета экономических и клинических рисков компании-производителю
Несогласованность процедур определения потребности и реализации прав граждан на ЛО	Низкая эффективность затрат бюджетов различных уровней на социальные обязательства государства в области ЛО населения	Финансовые потери социальной составляющей бюджета	Построение системы управления экономическими рисками лекарственного обеспечения населения РФ

операционные, природно-климатические и техногенные), потенциально реализуемые в области лекарственного обеспечения населения, трудновыполнимо. В то же время управление экономическими рисками - возможно.

Воздействие на экономические риски может осуществляться как на федеральном уровне, так и «на местах» путем разработки и проведения оперативных мероприятий в учреждениях, ответственных за лекарственную помощь населению на различных уровнях. Нами выделены следующие основные направления снижения экономических рисков (в скобках указаны исходные категории рисков):

- определение прогноза медико-статистических показателей (заболеваемости, распространенности и др.) по основным нозологическим единицам, требующим наибольших объемов лекарственной помощи, а также являющихся социально-значимыми (*медико-социальные риски, природно-климатические и техногенные*);
- прогнозная количественная оценка групп пациентов, требующих определенных (специализированных) видов лекарственной помощи за счет бюджетных средств (*медико-социальные риски*);
- определение перспективных плановых объемов бюджетного финансирования лекарственной помощи, рассчитываемой по утвержденным стандартам оказания медицинской помощи, в соответствии с прогнозом медико-статистических показателей (*медико-социальные, операционные риски*);
- анализ оптимальных закупочных цен на лекарства с учетом метода анализ влияния на бюджет (*операционные риски*);
- оценка влияния на бюджет введения новых технологий лекарственной помощи (*макроэкономические риски, операционные риски*);
- контроль над рациональностью использования лекарственных средств в медицинских учреждениях (*операционные риски*);
- оптимизация процедур закупок лекарственных средств (*операционные риски*).

2.3. Разработка системы управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения

Таким образом, результаты нашего исследования диктуют необходимость разработки системы управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения. Основываясь на указанном, нами была выдвинута гипотеза, что выделенные нами экономические риски лекарственного обеспечения населения поддаются коррекции с использованием предложенных нами подходов (Таблица 4).

Гипотеза обоснована проведенными нами теоретическими и практическими исследованиями, результатами пилотного проекта, на основании которых была разработана система управления процессами планирования, потребления, рационального использования и распределения ресурсов при реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения РФ с использованием риск-ориентированного подхода, а также методические подходы к ее имплементации. Как следует из сказанного, её целью является комплексное снижение экономических рисков в сфере лекарственного обеспечения. Данная система развивает реализуемую Стратегию лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года, принятую МЗ РФ, в части внедрения риск-ориентированного подхода.

В разработанном нами инструментарии управления экономическими рисками определены мероприятия по снижению указанных рисков (Рисунок 2). Его отличительными чертами, в сравнении с существующими, являются: многоуровневый подход к управлению рисками, введение дополнительных функциональных компонентов, которые необходимы для комплексного описания потребности в лекарственном обеспечении, использование инновационных методов клинико-экономического анализа, обоснованное персонифицированное/популяционное применение инновационных ЛС, которые дополняют эффективные или заменяют неэффективные используемые технологии

лечения, возможность введения новых подходов к финансированию лекарственной помощи с разделением рисков между участниками процесса ЛО.

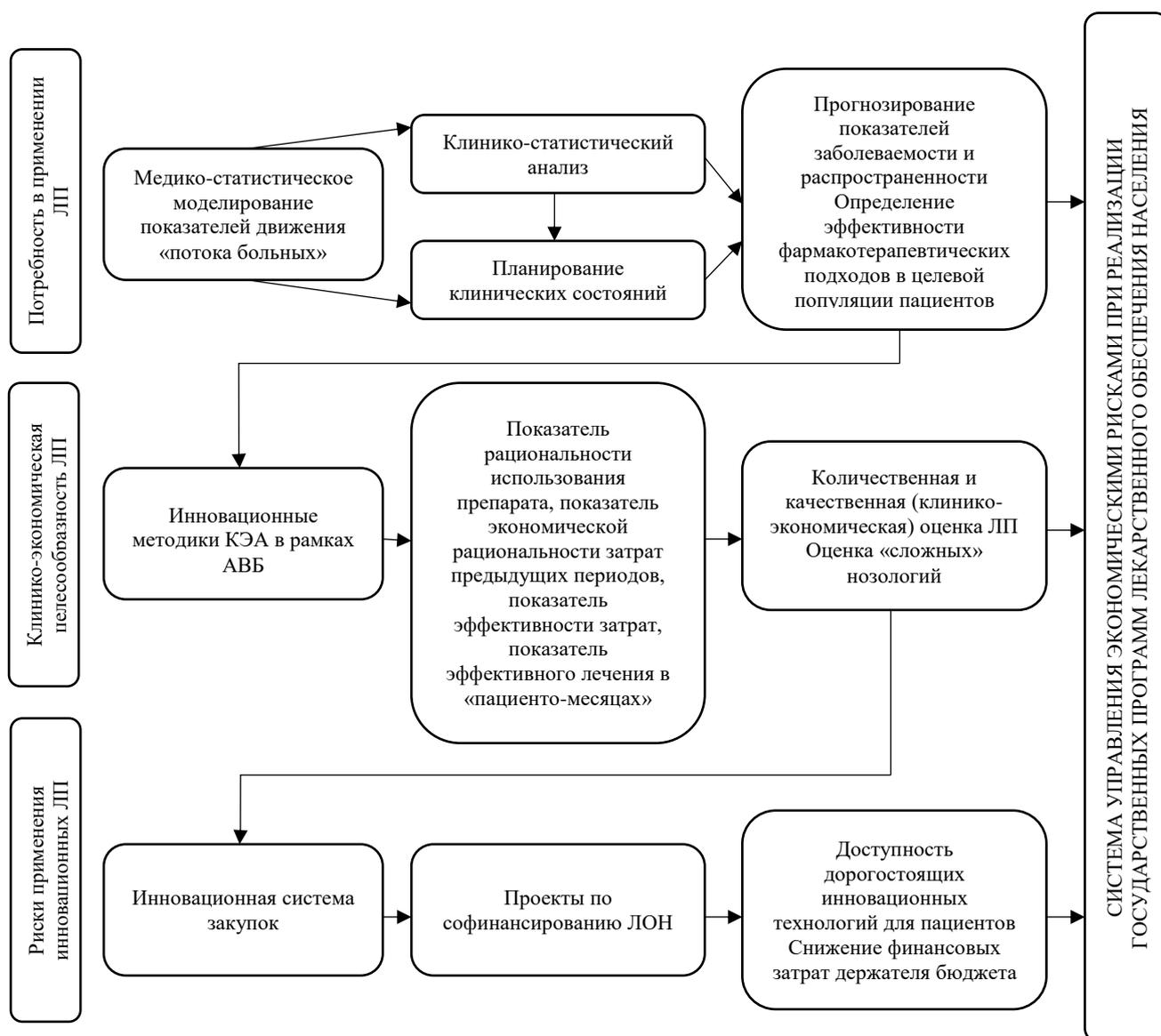


Рисунок 2. Инструментарий управления экономическими рисками при реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения

Необходимыми условиями для реального воздействия на риски следует считать:

- Обязательность реализации институциональных прав граждан РФ на лекарственное обеспечение с точки зрения гарантий эффективности и безопасности, гарантий предоставления, гарантий финансирования;

- Разработку прогнозных моделей оценки необходимых объемов лекарственной помощи на основании данных научного медико-статистического моделирования динамики «потока пациентов» в целевых клинических группах (по основным социально-значимым и высокочувствительным нозологиям);
- Планирование клинических исходов с учетом течения болезни и применяемых медицинских технологий, оказывающих влияние на таковые исходы на основании данных научного медико-статистического моделирования динамики «потока пациентов» в целевых клинических группах (с учетом прогнозных значений распространенности и заболеваемости по основным социально-значимым и высокочувствительным нозологиям);
- Применение инновационных методик клинико-экономического анализа в рамках анализа влияния на бюджет: Показатель рациональности использования препарата, показатель экономической рациональности затрат предыдущих периодов, показатель эффективности затрат, показатель эффективного лечения в «пациенто-месяцах» и др. для репрезентативной клинико-экономической оценки ЛП, в том числе «сложных» нозологий. Разработанные нами методики могут использоваться в том случае, когда существующие являются недостаточными;
- Управление рисками клинической неэффективности/высокой стоимости инновационных медицинских технологий путем делегирования указанных рисков производителю лекарств/его представителю на основе инновационной системы закупок;
- Внедрение системы управления экономическими рисками при реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения.

Достижимое таким образом совершенствование управления процессом планирования потребности и рационального распределения лекарств обеспечивает как увеличение доступности и своевременности качественной лекарственной помощи, так и повышение эффективности расходования бюджетных средств.

Новое в данной программе заключено в прогнозировании объемов лекарственной помощи в группах пациентов, определяемых на основе клинико-статистических исследований (метод научного медико-статистического моделирования динамики

«потока пациентов»). В рамках применяемой методики учитывается не только прогнозное число пациентов, но клинические исходы в исследуемой популяции с учетом течения болезни и клинической эффективности применяемых медицинских технологий, оказывающих влияние на таковые исходы. Применение данного подхода позволяет определить потребность в лекарственных средствах, что снижает риск возникновения неудовлетворенной потребности. Это имеет особое значение в таких областях медицины, как онкология, инфекционные заболевания, для которых характерно возникновение срочной, но вполне прогнозируемой потребности в дорогостоящих медицинских технологиях, способных при своевременном применении повысить эффективность лечения пациентов.

Другим принципиальным моментом является использование новых, разработанных нами методик клинико-экономического анализа. Их применение расширяет возможности метода анализа влияния на бюджет в оценке рациональности использования бюджетных средств в ходе реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения, в том числе при лечении пациентов со «сложными» для оценки нозологиями.

Важным следует считать использование инновационных процедур по оптимизации процедур закупок в рамках реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения РФ.

Проведенные исследования, предложенные методические подходы легли в основу разработанной нами системы управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения (Рисунок 3).

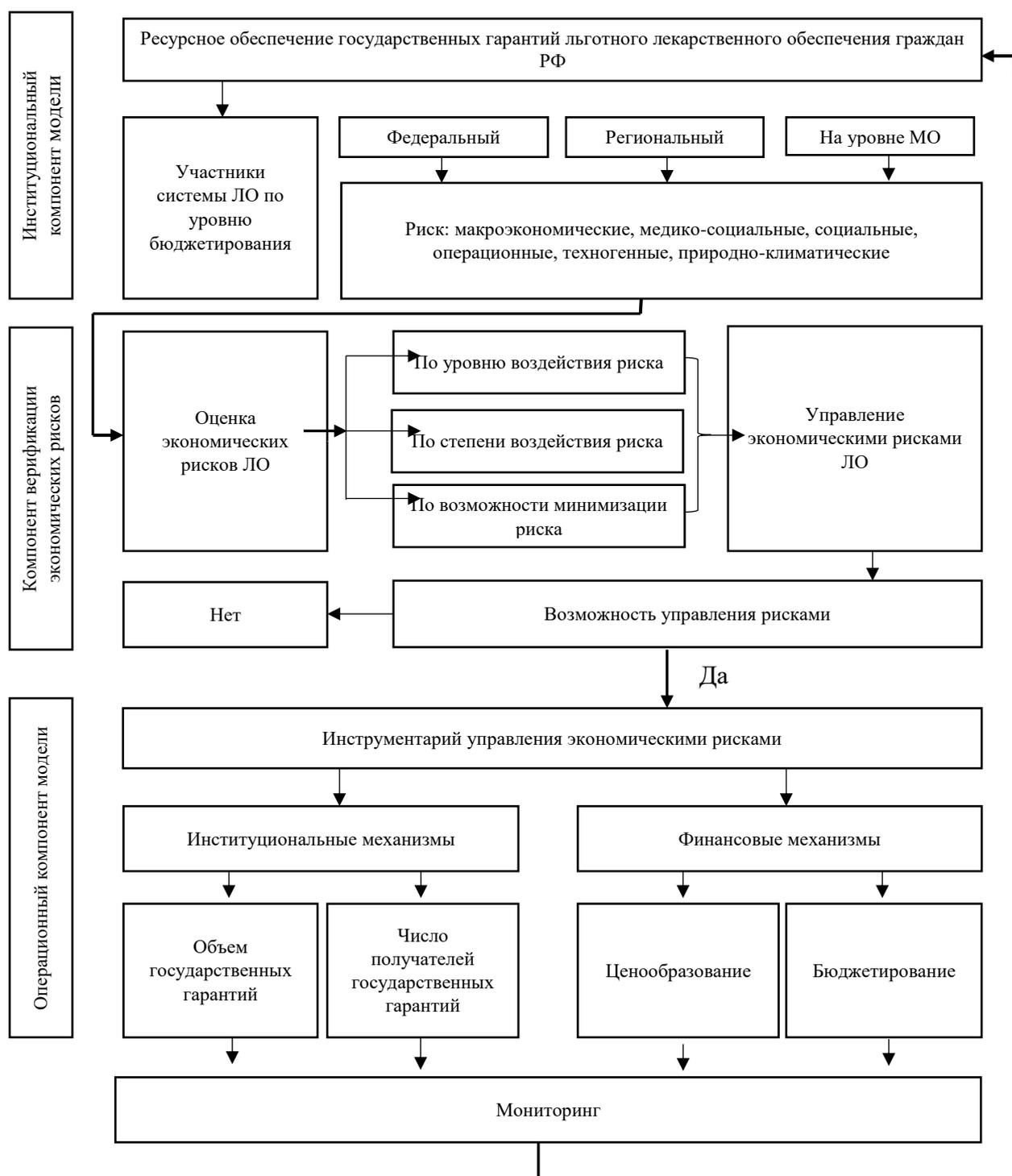


Рисунок 3 – Архитектура системы управления экономическими рисками при реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 2

В результате анализа литературных источников, нормативно-правовой документации нами было установлено, что в настоящее время принципы управления рисками применяются на различных этапах обращения лекарственных средств: при производстве фармацевтической продукции, осуществлении деятельности по фармаконадзору. В то же время, оценка указанных рисков, являющаяся в фармацевтической практике элементом системы обеспечения качества лекарственных средств, не является достаточной: не все риски лекарственного обеспечения населения можно обсуждать в аспекте общих принципов управления риском для качества, подпадающих под действие стандартов GMP и ICH Q9.

В ходе исследования нами были выявлены и категоризированы существующие риски лекарственного обеспечения населения, классифицированы причины их возникновения, определены индикаторы рисков.

С использованием гносеологического анализа дано определение термину «экономические риски» реализации программ лекарственного обеспечения.

Установлено, что экономические риски не оцениваются в ходе реализации государственных программ лекарственного обеспечения. Установлено, что вероятность наступления экономических рисков может быть снижена на операционном уровне. Теоретически обоснованы направления снижения рассматриваемых экономических рисков.

Разработана программа исследования. Научно обоснованы методология и инструментарий формирования риск-ориентированного подхода к реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения РФ.

Нами сформулирована гипотеза о том, что экономические риски лекарственного обеспечения населения могут быть выявлены, оценены и скорректированы на этапе планирования мероприятий по оказанию фармацевтической помощи. Базируясь на данной гипотезе нами была разработана архитектура системы управления

экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения.

ГЛАВА 3. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ

3.1. Основы прогнозирования показателей заболеваемости и распространенности инфекционных и неинфекционных заболеваний

Текущие и перспективные риски в системе лекарственного обеспечения закономерно возникают в условиях отсутствия репрезентативного анализа и прогнозирования показателей заболеваемости и распространенности отдельных видов патологии, как в целом в РФ, так и в отдельных регионах. Как показывает анализ зарубежной литературы, интерес к прогнозированию заболеваемости по различным нозологиям весьма велик [184,196,199,203,257]. В последние годы также увеличилось число публикаций отечественных авторов, посвященных прогнозным моделям по различным классам болезней [9,23,44,47,159,162]. Однако, анализ доступных публикаций демонстрирует отсутствие единых методических подходов при построении прогнозных моделей.

Определение потребности в лекарственных средствах лишь отчасти регламентируется нормативными актами. В первую очередь это касается граждан, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в том числе с сочетанными гепатитами В и С, пациентов с туберкулезом и четырнадцатью высокочувствительными нозологиями (препараты специфического действия), а также методических рекомендаций МЗ РФ по определению потребности в наркотических и психотропных веществах (препараты с нормируемым потреблением).

Однако, при определении необходимых объемов медицинских технологий в рамках реализации государственных программ лекарственной помощи населению для лечения распространенных нозологий используются не всегда репрезентативные методы. Так, обычно, анализируют: ретроспективу и распределенные объемы ЛП по товарным позициям, информацию о складских

остатках и остаточных сроках годности, данные о распространенности нозологий за учетный период.

Самым распространенным является метод экстраполяции тренда. В данном случае изучается потребность в ЛС в прошедших периодах и на основании полученных данных формируется прогноз на будущие периоды. Возможны и другие вариации указанной методики в зависимости от задач исследователя.

Использование расчетно-нормативного метода зачастую затруднительно, поскольку требует анализа стандартов лечения/клинических рекомендаций по всем анализируемым нозологиям, что является трудоемкой задачей для держателя бюджета. Поэтому приведенную выше методику лучше использовать лишь в некоторых случаях, например, при определении потребности в медицинских технологиях для затратных нозологий или для конкретных целевых программ.

Таким образом, все используемые в настоящий момент методики не учитывают: прогнозные значения заболеваемости и распространенности по основным нозологическим единицам, в том числе, в среднесрочной и долгосрочной перспективах; клиническую эффективность медицинских технологий; необходимость выделения отдельных категорий пациентов, нуждающихся в специализированной лекарственной и медицинской помощи; клинические исходы при использовании конкурирующих медицинских технологий.

В то же время рост заболеваемости неинфекционными и хроническими инфекционными болезнями, высокие затраты на лечение с применением дорогостоящих, в том числе инновационных, лекарственных средств, привели к значительному увеличению бремени болезней для общества, государственной системы здравоохранения [205,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,253, 258,268]. Соответственно, существует потребность в разработке прогнозных моделей (и их методическом обосновании), применимых для планирования потребности в лекарственной помощи в целевых популяциях пациентов, в том числе по основным социально-значимым болезням.

Ретроспективный, системный анализ, математическое моделирование легли в основу разработанного нами метода определения динамики «потока пациентов».

С использованием клинико-статистического анализа построены прогнозные модели показателей заболеваемости и распространенности по отдельным нозологическим единицам. Метод «дерева решений» и модель Маркова использовали для планирования клинических исходов в целевой популяции пациентов с учетом клинической эффективности используемых медицинских технологий.

Прежде всего, повышение эффективности существующей системы лекарственного обеспечения в новых условиях требует детального анализа показателей заболеваемости и распространенности, как в целом в РФ, так и в отдельных регионах с учетом индивидуальных особенностей, построения прогноза заболеваемости по основным социально-значимым нозологиям для определения адекватных объемов медицинской и лекарственной помощи в целевой популяции пациентов. С этой точки зрения необходимо использовать эпидемиологические подходы. При этом для конкретизации решений о существующих тенденциях распространенности и заболеваемости инфекционных и неинфекционных заболеваний, требуется информационный фон, отличающийся от официальных учетно-отчетных медицинских документов.

Методические подходы к эпидемиологическому анализу и построению прогнозов заболеваемости и распространенности можно условно разделить на два основных:

1. Ретроспективный анализ;
2. Оперативный анализ (т.е. анализ текущих показателей и факторов на них влияющих) [15].

Применение ретроспективной эпидемиологической оценки показателей распространенности и заболеваемости позволяет выявить существующие (текущие) тренды в механизме течения/проявлениях эпидемического процесса с учетом различных временных горизонтов. Результаты его применения могут служить основой перспективных прогностических моделей, оценки эффективности применяемых медицинских технологий, прогнозирования потребности в

медицинской и лекарственной помощи. Кроме того, они используются для оценки качества и эффективности ранее предпринятых мер профилактики [16].

Оперативный эпидемиологический анализ демонстрирует причины и обстоятельства возникновения изучаемых эпидемиологических событий в текущий момент времени, особенности эпидемической ситуации, определяемой его вероятностным характером. На основании полученных результатов принимаются текущие оперативные управленческие решения.

Вероятно, в некоторых случаях целесообразно сочетанное использование обоих подходов, что позволяет провести наиболее достоверную оценку (текущую и прогнозируемую) эпидемической обстановки, необходимую для обоснования принятия управленческих решений.

Однако, как показывает анализ текущей ситуации, указанные эпидемиологические подходы не используются для снижения рисков лекарственного обеспечения населения РФ. Существующая статистическая информация не обладает оперативностью для прогноза, необходимой в коррекции неблагоприятной ситуации в системе лекарственного обеспечения населения. До последнего времени отсутствовали всероссийские регистры пациентов с социально-значимыми заболеваниями, объединенные базы данных по заболеваемости и распространенности и иная необходимая медико-статистическая информация, которая могла бы использоваться с обозначенной целью. Предпринятые меры по созданию федеральных регистров по ряду заболеваний в разной степени пытаются решать проблемы лекарственного обеспечения. В основном, они направлены на внедрение рациональных методов терапии, анализа её применения, но не на прогнозирование потребности в медицинской и лекарственной помощи. В наибольшей степени отвечает поставленным задачам Федеральный Регистр больных сахарным диабетом, реализуемый в рамках программы клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации, целью которого является объективная оценка и анализ основных эпидемиологических показателей данного заболевания на основе единой современной системы учета пациентов [163]. Одна из заявленных

задач Регистра - это формирование потребности региона в лекарственной помощи в ряде изделий медицинского назначения. Тем не менее, анализ согласования как федеральных, так и региональных нормативных документов, данных о государственных закупках, показывает неэффективность Регистра в решении организации ЛО пациентов с сахарным диабетом на текущем этапе. На 2019 год, из всех зарегистрированных пациентов сахароснижающие препараты получают 75,2% [6]. В связи с этим, данные Регистра в большей мере используют как статистический инструмент, который может давать только дополнительную информацию по лекарственной терапии, полезную для оценки финансирования процедур лечения [174]. Анализ ошибок ведения этого регистра указывает на недостаточную наполняемость данными, а также непрерывного, своевременного анализа информации регистра. Отсюда исходит один из существенных рисков системы здравоохранения: невозможность оперативного управления, основанного на прогнозировании показателей распространенности и заболеваемости. Соответственно, в настоящее время из-за отсутствия необходимой информационной базы возможно недостаточное (или избыточное) обеспечение населения медицинской и лекарственной помощью.

Обобщая информацию, на сегодняшний день используют разные подходы при создании прогнозных моделей. Некоторые из них основываются на определении риска развития болезни с учетом факторов риска, их распространенности в популяционных группах населения. Другие подходы базируются на эпидемиологических данных, которые описывают динамику показателей заболеваемости, получаемых при ретроспективном и/или оперативном эпидемиологическом анализе. При этом динамику прогнозируемой заболеваемости, как правило, описывают, исходя из формализованного представления о болезни, механизмах патогенеза. Кроме того, применительно к ряду заболеваний, при моделировании устанавливают статистические связи между временными срезами патологического процесса с учетом закономерностей его развития (например, фазного характера, цикличности). Очевидно, что незнание или недоучет тренда заболеваемости формирует риски неверных плановых объемов

лекарственной помощи. С целью снижения этого вида риска лекарственного обеспечения населения, нами была разработана методика динамики «потока пациентов», позволяющая прогнозировать потребность в лекарственной помощи на основе медико-статистических показателей

Методика динамики «потока пациентов» разработана с целью оценки предстоящих объемов лекарственной помощи на основании данных научного медико-статистического моделирования тренда числа больных в целевых клинических группах, находящихся на разных стадиях (или в разных клинических состояниях) одной болезни, с учетом течения болезни и применяемых медицинских технологий, оказывающих влияние на исходы. Она включает несколько последовательных этапов.

На первом этапе проводится информационный поиск клинических, статистических, эпидемиологических и иных данных о болезни. В качестве источников первичной информации могут быть использованы как данные официальной статистики, так и эпидемиологические данные отечественных и зарубежных исследований. Основные группы больных выделяют на основании принятых клинических классификаций болезни (по стадии, течению и др. признакам). С учетом конкретных задач исследования выделяются целевые анализируемые группы и подгруппы пациентов по определенным ключевым характеристикам (например, маркер HER+ при раке молочной железы, клинические состояния – прогрессирование, ремиссия у больных с онкологическими заболеваниями и т.д.). Особенно следует выделять работы, содержащие данные о клинической эффективности медицинских технологий, применяемых для лечения рассматриваемой популяции пациентов в реальной клинической практике, показателях исходов заболевания в прогнозируемых периодах. Результат этапа: 1) свод данных об исходном числе больных в общих или выделенных группах; 2) схема течения болезни, представленная последовательностью прогнозируемых её периодов.

На следующем этапе проводится разработка прогнозной динамической клинико-статистической модели числа больных с учетом выделенных на первом

этапе ключевых клинических состояний и применения лечебно-диагностических технологий, определяющих исходы болезни. В прогнозных моделях для неинфекционных заболеваний, базирующихся на данных оценки динамики «потока пациентов», используют статистический анализ простого подвижного (скользящего) среднего. Он заключается в том, что отдельное прогнозируемое числовое значение заболеваемости или распространенности рассчитывается как среднее значение указанного показателя в предыдущих периодах. Формула представлена ниже:

$$f_k = (x_{k-N} + x_{k-N+1} + \dots + x_{k-1}) / N$$

где: x_{k-i} — фактическое значение показателя в момент времени t_{k-i} ;

N — число предшествующих временных сегментов, которые используются в ходе расчета;

f_k — прогноз показателя заболеваемости/распространенности (количество пациентов) в момент времени t_k .

Тем самым, метод динамики потока пациентов базируется на выделении тренда показателей заболеваемости и распространенности, представляя, по сути, определение закономерности числового ряда в прошедших периодах и прогнозирование (экстраполяция) такового ряда на будущие периоды. Абсолютные динамические значения показателей заболеваемости и распространенности заменяются средними арифметическими показателями в интересующий исследователя прогнозируемый период. Выбор временных сглаживаемых интервалов происходит с использованием «скользящего»: первые значения могут нивелироваться, последующие оказывать все большее влияние на прогнозируемый период. Результат этапа: динамический числовой ряд показателей заболеваемости и распространенности, тренд изменений исследуемых чисел в целевых клинических группах. Следует учитывать, что продолжительность сглаживаемого интервала должна соответствовать продолжительности прогнозируемого периода.

Третий этап - прогнозирование суммарных объемов лекарственной помощи больным на основании прогнозного распределения пациентов в изучаемых группах

и подгруппах. Результат этапа: динамический ряд данных об объемах требуемых лекарственных средств.

Заключительный этап - комплексный анализ полученной прогнозной модели, включающий оценку динамики числа больных в изучаемых группах с точки зрения роста или снижения заболеваемости, объемов необходимых лекарственных средств, влияния применяемых медицинских технологий на исходы болезни. В случаях применения инновационных методов, их выделяют из общей массы данных, отдельно описывают характеристики и объемы по целевым, ключевым группам. Результат этапа: прогноз числа пациентов с искомыми характеристиками (с учетом клинических состояний) соотнесенный с необходимыми объемами медицинской и/или лекарственной помощи.

Методика динамики «потока пациентов» для прогнозирования объемов лекарственной помощи при инфекционных заболеваниях несколько отличается от вышеописанной. Модель распространения инфекционного заболевания должна учитывать особенности передачи патогена, продолжительность заболевания, латентного периода, возможности проведения мероприятий по иммунизации, движению миграционных потоков, социально-демографической политике и т.д. В некоторых случаях целесообразно проводить факторный анализ, учитывая корреляцию с искомыми значениями прогнозов.

Методика может быть использована для непрерывного мониторинга прогнозных объемов лекарственной помощи. С учетом изменения количественных данных о числе больных с ключевыми характеристиками проводят корректировку прогнозируемых объемов лекарственных средств, о чем информируют соответствующие органы управления здравоохранением на различных уровнях (Рисунок 4).

3.2. Прогнозирование показателей заболеваемости и распространенности рака молочной железы

В качестве мер по предотвращению распространения РМЖ в РФ, одной из важнейших представляется вторичная профилактика, то есть выявление опухолей на ранних стадиях, на которых пациентки могут быть вылечены с использованием современных медицинских технологий. В современной практике диагностирования указанного заболевания важное место уделяется «скринингу», то есть ряду мероприятий по тотальному обследованию здорового населения страны для выявления онкологического заболевания уже на ранней стадии [112,169].

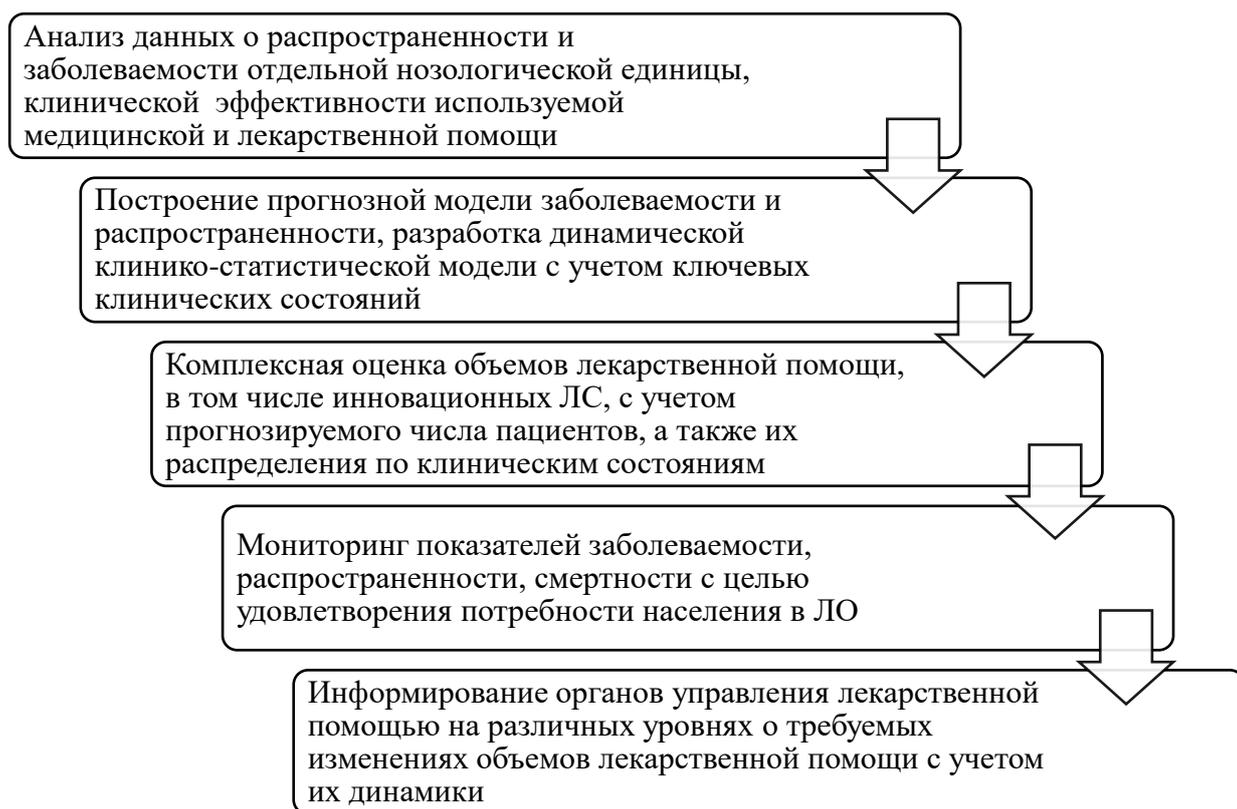


Рисунок 4 - Алгоритм клинико-статистического моделирования динамики «потока пациентов» для прогнозирования потребности в лекарственной помощи

Особенно важны данные мероприятия для диагностики РМЖ, как самой распространенного злокачественного новообразования в женской популяции, в том

числе выявление пациенток с гиперэкспрессией HER2+, мутациями в генах BRCA1 и BRCA 2 и т.д.

Особую роль в структуре заболеваемости и распространенности онкологических заболеваний молочной железы играет гиперэкспрессия HER2+. Опасность указанного подтипа РМЖ обоснована резким снижением апоптоза, увеличением пролиферации, снижением количества рецепторов эстрогенов в пораженной ткани. Значительное количество клинических исследований выявили невысокую чувствительность злокачественных опухолей HER2+ к химиотерапии и эндокринотерапии, соответственно, у пациенток с HER2+ опухолями молочных желез течение болезни агрессивное, наблюдается резистентность к лечению и уменьшение выживаемости пациенток даже на инициальных стадиях болезни [46,99,152,153,154].

Наблюдающийся рост распространенности и заболеваемости раком молочной железы, высокие затраты бюджетов на диагностику и лечение, недостаточность финансового обеспечения системы здравоохранения на различных уровнях являются риском и обуславливают сокращение гарантированных объемов, а также качества медицинской и лекарственной помощи пациентам с указанной нозологией. Таким образом, нами установлена необходимость разработки прогнозных моделей для определения динамических характеристик заболеваемости и распространенности как рака молочной железы в целом, так и HER2+ пациенток, разработки стратегии планирования, обоснования и релевантного совершенствования существующих механизмов оказания высокоэффективной специализированной помощи таким пациентам.

При планировании и проведении исследования предполагалось три этапа. На первом этапе были проводили информационный поиск в информационном массиве по распространенности и заболеваемости раком молочной железы на территории Российской Федерации, данных клинических исследований, касающихся лечения и клинических исходов рака молочной железы для выявления вероятности перемещения из одного клинического состояния в другое [206,237,261,264]. Далее строили динамическую клинико-статистическую модель течения рака молочной

железы с учетом изменения клинических состояний и данных о генотипировании на HER2+ статус. На заключительном этапе определяли возможность распределения больных с раком молочной железы по возможным опциям лечения (противоопухолевой терапии).

А анализируемый массив данных включали все взрослое население женского пола в возрастном диапазоне 18 лет и выше с подтвержденным диагнозом «рак молочной железы». Рассматриваемая популяция была нами разделена в зависимости от стадии заболевания (I-II, III, IV), и от клинического состояния (ремиссия заболевания, рецидивирование заболевания, метастазирование и клиническое состояние «смерть»).

Построение клинко-статистической модели осуществляли с использованием методики динамики «потока пациентов». В ходе построения модели учитывали текущую динамику клинко-статистических показателей, прогноз течения болезни у пациенток с HER2+ РМЖ в достижении позитивных/негативных исходов проводимого лечения с учетом его клинической эффективности. Учитывали вероятность нахождения пациенток в условных группах в зависимости от стадии болезни и/или клинического статуса/состояния. Вероятностный характер наступления клинических событий устанавливали на основании клинических данных [206]. В ходе моделирования делали предположение, что для лечения доступны 90% от общего числа пациенток с раком молочной железы, тестирование на мутации HER2+ проводится 90% больных с вновь установленным диагнозом.

В заключении определяли эффективность существующих терапевтических опций (лечение химиотерапией, таргетная терапия) в популяции больных с положительным HER2+ статусом. Полагали, что лечение проводится в двух сопоставимых по количеству, демографическим, клиническим, иным характеристикам группах пациентов (1000 в каждой) с рассматриваемой мутацией: 1 группа – лечение химиотерапией, вторая - лечение комбинацией химиотерапии и препарата трастузумаб. Число больных в рассматриваемых группах было гипотетическим (определено для удобства расчетов). Клиническая эффективность

лечения, а также его продолжительность соответствовали данным клинического исследования HERA [206].

Изначально нами анализировались статистические отчеты, касающиеся вопросов оказания онкологической помощи гражданам РФ с целью определения трендов заболеваемости/распространенности, смертности пациенток с РМЖ в период с 2000 по 2010 годы.

Определено, что совокупное количество пациентов с вновь выявленным диагнозом рак молочной железы за исследуемый период значительно увеличилось с 45 857 до 54 872 пациенток. Установлено, что ежегодный рост по показателю заболеваемость РМЖ достигает 2,25%, распространенность нозологической единицы показывает годовой прирост на 3,4% в (указанные данные были положены в основу нашей прогнозной модели) (Табл. 5). Выявлено, что 35% пациенток с впервые установленным диагнозом имеют 3 и 4 стадии болезни, у 2% пациенток стадийность не установлена. Показатель смертности в первый год после выявления рака молочной железы составляет 9,1%, общая летальность - 4,4%.

Основываясь на гипотезе о статичности анализируемого числового значения роста распространенности рака молочной железы, равной 3,4% в год, рассчитано совокупное количество больных в 10-летний период: в 2015 оно достигнет 596 661 человек, в 2020 - 702 533 человек (Таблица 7).

Также нами анализировались значения распространенности и заболеваемости РМЖ в отдельных территориях, в частности в Сибирском Федеральном округе (СФО).

Нами было выявлено, что количество пациентов с РМЖ в СФО в 2011 году составляло 63 345, показатель заболеваемости 7 373. Важно, что у 63,7% пациенток с впервые установленным РМЖ, были I и II стадии заболевания, у 25,8% больных - III, у 9,0% - IV. В 2011 году смертность на первом году после выявления заболевания составляла 8,8% (8,7% в РФ), показатель общей летальности - 4,6% (в РФ - 4,2%). С учетом постоянности значения прироста

Таблица 7 - Прогноз динамики распространенности и заболеваемости населения РФ РМЖ

Годы	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Численность населения РФ	141 996,1	142 063,00	142 104,20	142 139,30	142 160,90	142 168,60	142 144,60	142 096,00	142 016,60	141 908,00
Заболеваемость РМЖ	56 106	57 368	58 658	59 978	61 328	62 708	64 119	65 562	67 037	68 545
Количество пациентов, доступных для лечения	50 495	51 631	52 792	53 958	55 195	55 456	56 437	59 006	60 333	61 691
Динамика распространенности	521 971	539 718	558 068	577 042	596 661	614 879	635 785	657 402	679 443	702 533
Пациенты с РМЖ (I-II стадия), %	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
Количество пациентов с РМЖ (I-II стадия)	35 908	36 716	33 787	38 386	39 250	40 133	41 036	41 959	42 904	43 869
Пациенты с РМЖ (III стадия), %	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Количество пациентов с РМЖ (III стадия)	14 027	14 342	14 665	14 995	15 332	15 677	16 030	16 391	16 759	17 136
Пациенты с РМЖ (IV стадия), %	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Количество пациентов с РМЖ (IV стадия)	5 610	5 738	5 866	5 998	6 133	6 271	6 412	6 556	6 704	6 855

Примечание. 1% пациенток имеют неустановленную стадию заболевания.

распространенности болезни (3,7% в год, что выше общероссийских показателей), количество пациентов в 2015 году составит 73 253 человека. Увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями молочной железы в СФО соотносится с общероссийскими тенденциям и достигает 2,3% в год. Следует обратить внимание на скачок заболеваемости в 2010 году, когда увеличение данного показателя достигало 7%, что, возможно, обосновано совершенствованием процедур/программ раннего выявления болезни.

Необходимо отметить снижение относительных (но не в абсолютных значениях) показателей смертности в популяции больных раком молочной железы как в целом в РФ, так и в отдельных территориях. Соответственно, можно предположить динамическое увеличение количество больных РМЖ и, соответственно, увеличение нагрузки на бюджет здравоохранения.

Далее в рамках нашего исследования строили прогнозную модель количества больных с HER2+ РМЖ с определением вероятностных клинических состояний. Распределение больных предполагало вероятность пребывания в клинических состояниях, учитываемых нами при построении модели (ремиссия, рецидив, метастазирование, смерть). Учитывали данные клинического исследования HERA.

Данное исследование является крупным международным клиническим исследованием, в которое входило более 5 000 пациенток из 39 стран (большинство пациентов являлись резидентами европейских стран и РФ). Обозначенной целью исследования был анализ клинической эффективности использования трастузумаба, как препарата адъювантной терапии у пациенток с ранним раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2. В ходе данного исследования было определено, что у пациенток, принимавших Трастузумаб, риск рецидива заболевания был меньше на 25% в сравнении с контрольной группой. Важно, что через 5 лет наблюдения за больными, участвовавшими в исследовании, 90% пациенток, лечившихся Трастузумабом были живы.

С учетом ранее полученной нами информации и сделанных нами расчетов по распространенности рака молочной железы, было спрогнозировано число больных с ранними стадиями рака молочной железы и гиперэкспрессией HER2+ до 2015 года в РФ. При ранних стадиях РМЖ гиперэкспрессия HER2+ определяется в 18% случаев (с учетом показателя заболеваемости РМЖ), распространенность HER2+ рака молочной железы - 15% (с учетом показателя распространенности РМЖ) Так, на 2015 год показатель распространенности указанного онкологического заболевания прогнозировался нами на уровне 89 499 пациенток, показатель заболеваемости - 7 958 пациенток (Таблица 8).

Таблица 8 - Прогнозные значения показателей распространенности и заболеваемости ранним раком молочной железы в популяции пациенток с гиперэкспрессией HER2+

Прогнозные значения (кол-во пациентов)	2011	2012	2013	2014	2015
Распространенность	78 296	80 958	83710	86 556	89 499
Заболеваемость	7 280	7 444	7 612	7 780	7 958

Также прогнозировали количество пациенток с ранним HER2 положительным раком молочной железы в 2013 году в СФО. Установлено, что в СФО значение заболеваемости HER2+ РМЖ в 2011 году было значительно выше

общероссийских показателей и достигало 23% (в РФ 18%). В соответствии с эпидемиологическими данными, положенными в основу моделирования, при раннем РМЖ (I-III стадии) гиперэкспрессия HER2+ устанавливалась в 22,5% случаев, на IV стадии заболевания в 30%. С учетом проведенного нами анализа чувствительности, при сохранении текущих показателей снижения уровня гиперэкспрессии HER2+ у диагностированных больных с ранними стадиями рака молочной железы в СФО, определено, что число пациентов с HER2+ РМЖ в 2013 году будет находиться в диапазоне от 1 458 до 1 250 человек.

Далее определяли динамику потоков пациентов с учетом вероятности перехода из одного клинического состояния в другое согласно марковскому моделированию.

Возможность практического использования модели Маркова заключается в определении/прогнозировании динамики состояний пациента через систему «клинических» состояний, описывающих течение заболевания и вероятности движения пациента из одного клинического состояния в иное. Модели Маркова (по сути - моделирование вероятности движения между состояниями) особенно востребованы при моделировании клинических событий, которые могут повторяться со временем. Простую модель Маркова графически можно представить в виде диаграммы из четырех переходных состояний (рисунок 5), адаптировано для пациенток РМЖ). Векторы, соединяющие окружности, показывают направление перехода из одного состояния в другое, тогда как стрелки, направленные на саму окружность, демонстрируют, что пациенты остаются в этом состоянии в последующие циклы. Циклами называется временной промежуток времени, разделенный на равные промежутки. В каждом цикле пациенты могут перейти из одного состояния в другое или остаться в прежнем состоянии.

Продолжительность цикла определяется клинически значимым временным горизонтом/промежутком времени. Так, например, для хронических болезней, когда клинические события фиксируются нечасто, продолжительность цикла может составлять 1 год. Если временной горизонт короткий и клинические события возникают часто, продолжительность цикла может составлять месяц, неделю (в

случае с РМЖ нами выбрана продолжительность 1 год). Зачастую выбор продолжительности цикла определяется наличием данных по вероятности перехода из одного клинического состояния в другое.

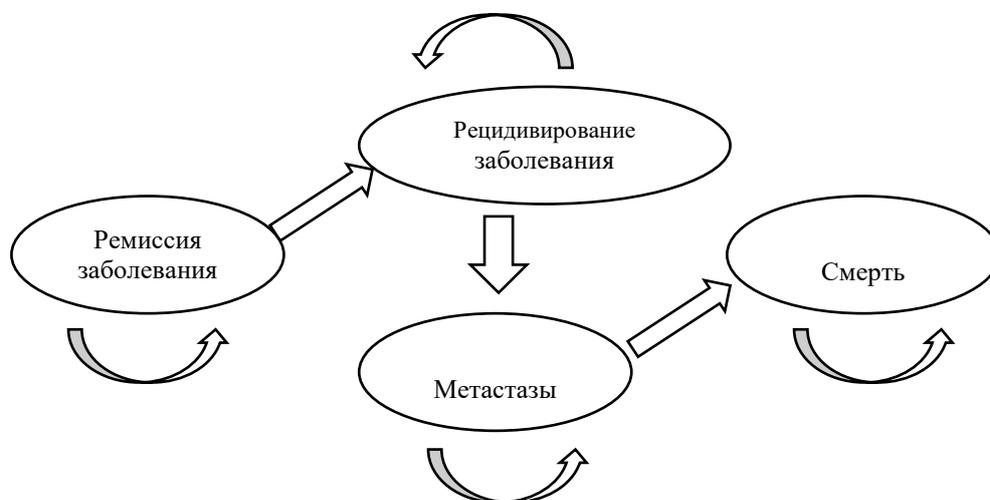


Рисунок 5 - Модель Маркова. Описание клинических состояний для пациенток с раком молочной железы

На основании клинических данных исследования HERA нами были произведены собственные расчеты и определены вероятности перехода из одного клинического состояния в другое при использовании классических схем химиотерапии и классических схем химиотерапии + использование препарата трастузумаб. Далее проводили распределение с учетом рассчитанных нами значений для больных с РМЖ (Рисунок 4 и Таблица 9).

На заключительном этапе моделировали клинические исходы у больных с HER2 положительным раком молочной железы при использовании химиотерапии и использовании химиотерапии + адъювантная терапия трастузумабом в рассматриваемых группах пациентов. Сравнительный анализ двух групп (по 1000 человек в каждой) выявил, что вероятность перехода в клиническое состояние «смерть» (в течение одного цикла – 1 год) в группе больных, прошедших одногодичный адъювантный курс терапии трастузумабом, 24 человека.

Таблица 9 – Вероятностные значения нахождения пациенток с раком молочной железы в одном из клинических состояний в зависимости от выбранной тактики лечения (относительные)

Стратегия	Ремиссия	Рецидив	Метастазирование	Смерть
Химиотерапия	0,84	0,03	0,094	0,036
Химиотерапия + трастузумаб	0,906	0,02	0,05	0,024

В группе контроля вероятность перейти в клиническое состояние смерть у 36 человек. Обобщая, вероятность смерти у больных в группе контроля на 50% больше, чем в группе терапии трастузумабом. В группе контроля также выше показатели рецидивирования болезни (30 больных против 20 в группе трастузумаба), а также вероятность метастазирования (94 больных против 50 в группе трастузумаба) (Таблица 10).

Далее строили прогнозную модель выживаемости больных в двух сравниваемых группах. При выполнении расчетов предполагали, что 90% больных через 5 лет, прошедшие после окончания лечения трастузумабом живы. Расчетные данные в группе контроля демонстрируют, что смертность через 5 лет после постановки диагноза рак молочной железы составит 180 человек. В результате мы можем констатировать, что использование таргетной терапии уменьшает вероятность перехода в клиническое состояние «смерть» для больных с HER2+ РМЖ примерно в 2 раза.

Проведенное нами исследование и его результаты могут лечь в основу для определения адекватных объемов лекарственной помощи в соответствии с прогнозируемыми значениями количества пациентов, которые нуждаются в специализированном лечении.

Таблица 10 – Вероятностные значения нахождения пациенток с раком молочной железы в одном из клинических состояний в зависимости от выбранной тактики лечения (абсолютные, в группе из 100 чел.)

Стратегия	Ремиссия	Рецидив	Метастаз	Смерть
Химиотерапия	840	30	94	36
Химиотерапия + трастузумаб	906	20	50	24

Данная информация должна быть учтена при планировании финансовых затрат на закупки соответствующих лекарственных средств на федеральном и региональном уровнях. Невыполнение объема закупок, следует предполагать, ухудшит исходы у потенциально курабельных больных. Превышение объема закупок – увеличит риски необоснованных финансовых затрат держателя бюджета.

Оценка эффективности использования методики «потока пациентов» проводилась нами и на примере отдельных регионов (Приложения К, Л).

С 2011 года нами на ежегодной основе проводился анализ соответствия построенной нами прогнозной модели показателей заболеваемости и распространенности РМЖ фактическим значениям (таблица 11).

Как видно из представленных данных, разработанная нами в 2010 году клинико-статистическая модель обладает высоким уровнем прогностической точности. Так, отклонение рассчитанных нами значений от фактических по показателю «заболеваемость» составляет: в 2011 году – 2%, 2014 году – 2%, 2017 году – 1%, 2019 – 0,1%. Отклонение рассчитанных нами значений от фактических по показателю «распространенность»: в 2011 году – 0,5%, 2013 году – 0,7%, 2017 – 5%, 2019 – 5,5%.

Таблица 11 - Данные официальной статистики и прогнозные значения показателей распространенности и заболеваемости РМЖ в РФ на период до 2019 года

Показатель	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Заболеваемость РМЖ (данные официальной статистики*)	56 106	57 368	58 658	59 978	61 328	62 708	64 119	65 562	67 037
Прогнозные значения заболеваемости РМЖ**	57 379	56 154	57 307	61 376	62230	63 436	64 798	64 544	66 990
Распространенность РМЖ (данные официальной статистики)	521 971	539 718	558 068	577 042	596 661	614 879	635 785	657 402	679 443
Прогнозные значения распространенности РМЖ**	524 329	544 896	562 053	599 430	622 978	642 720	669 636	692 297	718 803

* - Состояние онкологической помощи населению России в 2011-2019 гг. // М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России.

** - Ряженев, В.В. Анализ заболеваемости раком молочной железы с учетом статуса HER2 на территории Российской Федерации / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова // Современная онкология. - 2011. - Т. 13. № 3. - С. 19-22.

3.3. Прогнозирование показателей заболеваемости и распространенности инфекционных заболеваний на примере хронического гепатита С

Комплексный подход к прогнозированию показателей заболеваемости был изучен на примере хронического гепатита С. Одной из важнейших задач ретроспективного эпидемиологического анализа является разработка прогноза развития эпидемического процесса инфекционных заболеваний на будущие периоды. Прогноз может являться базисом для планирования адекватных объемов медицинской и лекарственной помощи в целевой популяции больных. С этой точки зрения хронический гепатит С представляется актуальной проблемой здравоохранения. Его распространенность составляет 0,5–2% в мировой популяции, соответственно, в РФ количество инфицированных, вероятно, достигает 0,75-3 млн. человек [73,197,198,229]. Эпидемиологическое исследование, которое было проведено под руководством академика РАМН Львова

Д.К., директора научно-исследовательского института вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, продемонстрировало, что показатель распространенности вирусным гепатитом у россиян может достигать от 0,7% в Центральном регионе до 3,8% в Центрально-Черноземном [42]. Следует обратить внимание, что у значительного числа инфицированных больных острой гепатит С может протекать без симптомов и выявляться только на хронической стадии. Соответственно, количество носителей гепатита С, возможно, значительно больше, чем в официальных статистических отчетах. Некоторые исследователи говорят о том, что реальная распространенность выше официальных данных в 3-5 раз [72,73].

Важным следует считать, что проблема ХГС обусловлена значительной вероятностью развития осложнений его хронического течения: цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦ), течение которых значительно ухудшает прогноз выживаемости пациентов. При декомпенсированном ЦП смертность в течение 5 лет может достигать 65-85% [178].

Данные многочисленных клинических исследования определяют влияния проводимой противовирусной терапии (ПВТ) на вероятность развития отдаленных осложнений заболевания. Наличие устойчивого вирусологического ответа (УВО) по завершении лечения характеризуется условным клиническим состоянием «здоровье» и упреждает прогрессирование болезни [231, 259]. Таким образом, ХГС является важным, но в то же время потенциально купируемым триггером риска появления отложенных осложнений болезни (ЦП, ГЦК, трансплантация печени, летальный исход). Важно, что вероятность наступления отложенных осложнений напрямую коррелирует с клинической эффективностью, проводимой ПВТ.

Принимая во внимание прирост показателя заболеваемости гепатитом С в Российской Федерации, существующие различия в клинической эффективности при его лечении (вероятности достижения УВО), представляется важным определение наиболее рациональной стратегий противовирусной терапии с учетом как клинического результата текущего лечения, так и уменьшения риска развития осложнений. Необходимо учитывать, что лечение таких пациентов является бременем для государственного бюджета здравоохранения. Таким образом, для

принятия финансовых и иных решений, разработки долгосрочной стратегии по совершенствованию существующей системы лекарственной и медицинской помощи больным с гепатитом С, необходимы репрезентативные данные, которые в количественных и качественных показателях представят вероятностные клинические исходы в целевой популяции пациентов с учетом выбранной стратегии противовирусной терапии. Важнейшим методическим подходом для расчета таких данных представляется прогнозное моделирование.

Наше исследование предполагало четыре взаимосвязанных этапа. На первом мы проводили информационный поиск массива данных, касающихся показателей заболеваемости, распространенности хронического гепатита С с учетом генотипических особенностей нозологии в Российской Федерации. Анализировали статистические данные, публикуемые Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о санитарно-эпидемиологическом состоянии в РФ за период 1999-2011 гг. Принимали к сведению данные: международных клинических рекомендаций по лечению ХГС, клинических исследований по ведению пациентов с ХГС, и его осложнениям, работ по его течению без применения ПВТ в информационных базах данных PubMed (MEDLINE), NICE, clinicaltrials.gov, сети интернет и др. Из перечня отобранных данных нами были выделены работы, которые описывали динамику течения хронического гепатита С, вероятности достижения позитивных и негативных исходов заболевания при использовании конкурирующих схем ПВТ, частоту достижения УВО, вероятность развития отдаленных осложнений заболевания [185, 188, 192, 193, 195, 200, 202, 224, 232, 234, 236, 238, 260, 263]. Основываясь на полученных данных, нами были определены базовые клинические состояния, характерные для больных хроническим гепатитом С, описаны вероятности движения внутри указанных состояний.

На следующем этапе нами была разработана модель течения хронического гепатита С с учетом вероятности наступления базовых клинических состояний. На основе Марковского моделирования, пациенты были отнесены к следующим

состояниям: «хронический гепатит С», «компенсированный ЦП», «декомпенсированный ЦП», «ГЦК», «смерть от болезней печени» (рисунок 6).

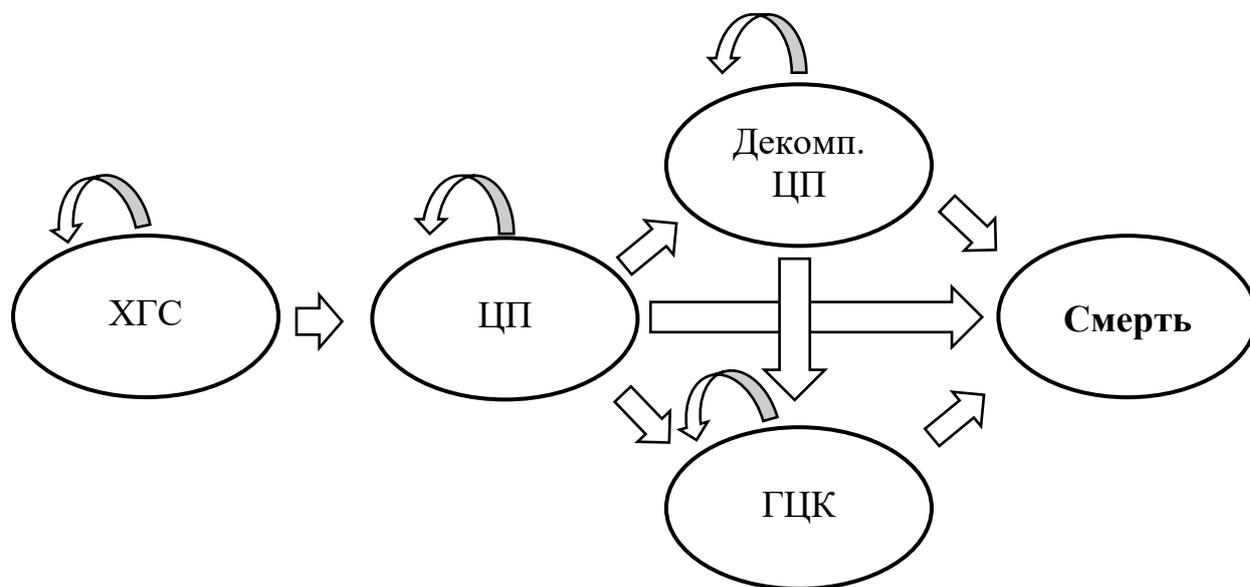


Рисунок 6 – Модель динамики клинических состояний у пациентов с ХГС* (модель Маркова)

*-Вероятности перехода между клиническими состояниями представлены в таблице 10

Время нахождения пациента в определенном клиническом состоянии составило один год. Учитывали вероятность отсутствия изменения клинического состояния больного, движение в направлении к прогрессированию заболевания, наступление смерти от болезней печени. При определении вероятности перехода между клиническими состояниями, риска смерти учитывали данные мета-анализов, клинических исследований и т.д. (таблица 10). Принимали вероятность того, что показатели заболеваемости и течения заболевания, определявшие тенденции в прошедших периодах, не изменятся в будущих периодах. Сформированный массив данных использовали для построения прогнозной клинко-статистической модели заболеваемости ХГС на период с 2013 по 2017 гг. Распределяли пациентов по клиническим состояниям с учетом определения количества случаев ЦП, ГЦК, случаев декомпенсации, а также случаев смерти через 5, 10, 15, 20, 25 лет после момента диагностирования заболевания. Вероятность наступления одного из событий (клинических состояний) зависела от результатов проведенной ПВТ (или ее отсутствия) в сравниваемых группах

больных ХГС (1 000 человек в каждой из групп. Число пациентов гипотетическое, указанное количество больных выбрано для удобства расчетов):

- пациенты, получающие ПВТ пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином;

- пациенты, получающие ПВТ пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином;

- пациенты, получающие ПВТ стандартным интерфероном альфа-2b и рибавирином;

- пациенты, не получающие ПВТ (группа контроля).

При проведении расчетов в рассматриваемой нами группе больных принимали, что у всех достоверно установлен диагноз ХГС, отсутствуют осложнения ХГС, никто прежде не получал ПВТ в ходе лечения хронического гепатита С. На основании экспертных оценок учитывали, что средний возраст (медиана) пациентов составляет 30 лет, продолжительность носительства на момент диагностирования хронического гепатита С - пять лет. Учитывали информацию о генотипировании (1 и 4 генотипов) с учетом данных региона Московская область – 0,602. Больных с сочетанным вирусом иммунодефицита человека, другими болезнями печени в модель не вносили.

В ходе моделирования клинических исходов нами принимались следующие допущения модели:

1) больные, которые успешно завершили курс ПВТ и достигли УВО, выбывают из модели, и при дальнейших расчетах не учитываются;

2) клинические исходы больных, которые не достигли УВО, соответствуют клиническим исходам пациентов с ХГС, не прошедших курс ПВТ;

3) повторные курсы ПВТ в рамках нашей модели не допускались. Вероятность и частота наступления УВО на фоне ПВТ устанавливали с учетом результатов многоцентровых рандомизированных КИ (Таблица 12).

Таблица 12 - Распределение вероятностей перехода между клиническими состояниями для пациентов с ХГС в рамках построенной динамической модели для пациентов с ХГС

Разрешенные переходы	Ежегодная вероятность перехода	Включенные в анализ исследования
Хронический гепатит С → Цирроз печени Время с момента установления диагноза ХГС, лет: 1-5 6-10 11-15 16-20 20-25		[Hla-Hla Thein et al., 2008]
Цирроз печени → Декомпенсация ЦП → ГЦК → Смерть	0,033 0,024 0,005	[Bruno S. et al., 2007; Bruno S. et al., 2009; Cardoso A.C. et al., 2010; Fattovich G. et al., 2002; Veldt B.J. et al., 2007]
Декомпенсация ЦП → ГЦК → Смерть	0,066 0,169	[Iacobellis A. et al., 2011; Planas R. et al., 2004]
Гепатоцеллюлярная карцинома → Смерть	0,323	[Belli L.S. et al., 2011; Trevisani F. et al., 2007]

В ходе исследования устанавливали продолжительность нахождения больного в клинических состояниях компенсированного и декомпенсированного ЦП, ГЦК в показателе «количество «пациенто-лет»». Учитывая методические рекомендации Sonnenberg & Beck корректировали период перехода внутри клинических состояний на $\frac{1}{2}$ цикла [255].

Далее строили модель вероятностного количества переходов в клиническое состояние «хронический гепатит С», «компенсированный цирроз печени», «декомпенсированный цирроз печени», «гепатоцеллюлярная карцинома», «смерть от болезней печени». В ходе определения динамики клинических состояний учитывали данные проанализированных нами исследований, на основании которых нами были рассчитаны ежегодные вероятности перехода между учитываемыми нами состояниями.

В заключении моделировали потребность в количестве операций по трансплантации печени в рассматриваемой категории больных. Учитывали международную практику лечения больных с декомпенсированным ЦП и ГЦК [191, 201]. Предполагали, что все больные с декомпенсацией ЦП нуждаются в трансплантации печени и включаются в «лист ожидания». Среднее временное значение ожидания процедуры по трансплантации печени составило 357 дней в условиях модели. Вероятностный характер необходимости процедуры ТП пациентам с ГЦК был установлен в соответствии с данным Belli et al. [188]. Вероятность повторной ТП в рамках нашей модели не предполагали.

Проведенный нами анализ доступных статистических отчетов о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения РФ за 1999 - 2012 годы продемонстрировал изменение динамики значений заболеваемости россиян ХГС. Основываясь на проанализированных данных и делая допущение о неизменности статистических показателей эпидемиологической ситуации с ХГС на территории РФ, нами были рассчитаны прогнозные значения показателей заболеваемости на 2013 – 2017 гг. Прогнозная заболеваемость ХГС в 2015 году достигнет 55 499, а в 2017 – 53 447 человек (Таблица 13).

Таблица 13 - Динамические показатели заболеваемости населения РФ ХГС

Год	2013	2014	2015	2016	2017
Численность населения РФ	142 104 200	142 139 300	142 160 900	142 168 600	142 144 600
Заболеваемость ХГС на 100 000 населения	39,7	39,5	39,0	38,4	37,6
Число вновь выявленных больных	56 463	56 116	55 499	54 611	53 447

При построении клинико-статистической модели динамики «потока пациентов» необходимо учитывать клинические результаты лечения, которые соответствуют вероятности достижения УВО после окончания курса ПВТ.

Проанализированные нами на предыдущих этапах нашей работы клинические исследования демонстрируют, что эти значения отличаются при использовании рассматриваемых стратегий. Наиболее эффективное лечение было достигнуто на фоне использования пегилированного интерферона альфа-2а, стандартный интерферон альфа-2b и пегилированный интерферон альфа-2b менее эффективны в достижении УВО. Моделирование клинических состояний у больных с ХГС в сравниваемых группах, позволило установить, что из 1 000 пациентов, получавших лечение стандартным интерфероном, у 558 не будет установлен УВО, в группе пегилированного интерферона альфа-2b у 464, а в группе пегилированного интерферона альфа-2а у 319 больных (Таблица 14).

Таблица 14 – Вероятность достижения пациентами УВО по завершении курса ПВТ в условиях построенной модели

Стратегия	Кол-во пациентов с УВО	Кол-во пациентов, не достигших УВО
Без проведения ПВТ	0	1 000
Интерферон альфа-2а	442	558
Пегилированный интерферон альфа-2b	536	464
Пегилированный интерферон альфа-2а	681	319

Пациентов, которые не достигли УВО, согласно Марковскому моделированию, определяли в отдельную ветвь в нашей клинко-статистической модели. Установлено, что вне зависимости от стратегии ПВТ диагноз ХГС определяет динамическое увеличение количества больных, стремящихся в клинические состояния компенсированный и декомпенсированный ЦП, ГЦК. Наблюдается и число больных переходящих в клиническое состояние «смерть». В то же время, через 25 лет после диагностирования ХГС, абсолютное количество больных перешедших в указанные клинические состояния в рассматриваемых нами группах пациентов отличается. Ожидаемо наихудшие исходы присущи

группе, в которой пациенты не получали ПВТ: здесь наибольшее число больных с ХГС перешли в клинические состояния декомпенсированного ЦП, ГЦК и «смерть». При использовании стандартного интерферона вероятность компенсированного ЦП через 25 лет в 1,2 и 1,75 раза выше, чем при применении пегилированного интерферона альфа-2b и пегилированного интерферона альфа-2a, соответственно. Похожие данные получены нами и для иных состояний: декомпенсированный ЦП, ГЦК, «смерть». Результаты исследования демонстрируют, что клинические исходы в значительной степени зависят от стратегии противовирусной терапии (Таблица 15).

Прогнозное значение продолжительности пребывания больных в одном из рассматриваемых клинических состояний составит: в группе стандартного интерферона количество пациенто-лет в состоянии «цирроз печени» 1 482, а в группах пегилированного интерферона альфа-2b и пегилированного интерферона альфа-2a 1 218 и 848, соответственно.

Таблица 15 - Вероятность распределения по клиническим состояниям в анализируемых группах пациентов (1 000 чел.)

Период (лет)	5	10	15	20	25
Компенсированный цирроз печени					
Без ПВТ	33	90	171	277	407
Интерферон альфа-2a	18	50	95	154	227
Пегилированный интерферон альфа-2b	15	42	79	128	189
Пегилированный интерферон альфа-2a	10	29	55	88	130
Декомпенсированный цирроз печени					
Без ПВТ	2	9	25	49	84
Интерферон альфа-2a	1	5	14	28	47
Пегилированный интерферон альфа-2b	1	4	11	23	39
Пегилированный интерферон альфа-2a	1	3	8	16	27

Продолжение таблицы 15

Период (лет)	5	10	15	20	25
Гепатоцеллюлярная карцинома					
Без ПВТ	1	8	22	45	78
Интерферон альфа-2а	1	4	12	25	43
Пегилированный интерферон альфа-2b	1	4	10	21	36
Пегилированный интерферон альфа-2а	0	3	7	14	25
Смерть от болезней печени					
Без ПВТ	1	8	26	60	111
Интерферон альфа-2а	0	4	15	33	62
Пегилированный интерферон альфа-2b	0	5	12	28	51
Пегилированный интерферон альфа-2а	0	3	8	19	35

Схожие прогнозные значения наблюдаются для клинических состояний «декомпенсированный ЦП» и «ГЦК» (Таблица 16).

Далее прогнозировали необходимое количество процедур трансплантации печени. Установлено, что на момент окончания наблюдения (25 лет) наивысшая потребность ожидаемо будет в группе, в которой не проводилась ПВТ. Наименьшие значения в группе пегилированного интерферона альфа-2а. Следует обратить внимание, что число трансплантаций у больных, не получавших ПВТ, через 20 лет превышает необходимое количество трансплантаций в группе пегилированного интерферона альфа-2а в 1,67 раза. Применение стандартного интерферона и пегилированного интерферона альфа-2b незначительно влияет на потребность в трансплантации 49 и 40, соответственно (Таблица 17).

Проведенное нами исследование, полученные расчетные данные о количестве пациентов, находящихся в различных клинических состояниях, представляют собой актуальную информацию для планирования фармацевтической и медицинской помощи, оказываемой пациентам с ХГС.

Таблица 16 – Прогнозные значения продолжительности пребывания групп больных ХГС (1 000 чел., период наблюдения 25 лет) в клинических состояниях компенсированного ЦП, декомпенсированного ЦП и ГЦК в условиях построенной модели

Стратегия	Длительность пребывания группы пациентов в клиническом состоянии (пациенто-лет)		
	ЦП	декомп. ЦП	ГЦК
Без ПВТ	2 655	258	191
Интерферон альфа-2а	1 482	144	107
Пегилированный интерферон альфа-2b	1 218	119	88
Пегилированный интерферон альфа-2а	848	82	61

Таблица 17 – Прогнозируемая потребность в проведении операций по ТП в (1 000 чел. в каждой из групп) через 5, 10, 15, 20, 25 лет после установления диагноза хронического гепатита С

Период, лет	5	10	15	20	25
Без ПВТ	1	6	20	47	87
Интерферон альфа-2а	0	3	14	26	49
Пегилированный интерферон альфа-2b	0	3	9	22	40
Пегилированный интерферон альфа-2а	0	2	6	15	28

Использование современных лекарственных средств дает возможность снизить, однако, не полностью избежать вероятности процедуры трансплантации печени.

Указанное диктует необходимость планирования бюджетных средств на создание и развитие трансплантологических центров в РФ. На основании прогнозного количества больных с ГЦК определяются требуемые финансовые и иные ресурсы. Выявленные нами различия в достижении клинического результата при использовании сравниваемых стратегий ПВТ акцентируют внимание на

обязательности планирования использования противовирусных препаратов, которые дают возможность оптимизировать исходы ХГС.

Оценка эффективности использования методики динамики «потока пациентов» (научного медико-статистического моделирования тренда числа больных в целевых клинических группах) на примере инфекционных заболеваний.

С 2013 года нами на ежегодной основе проводился анализ соответствия построенной нами прогнозной модели показателей заболеваемости хроническим гепатитом С, фактическим значениям (Таблица 18).

Таблица 18 - Данные официальной статистики и прогнозные значения показателей заболеваемости хроническим гепатитом С в РФ на период до 2017 года

Год	2013	2014	2015	2016	2017
Фактическая заболеваемость ХГС на 100 000 населения*	39,21	39,38	38,06	36,14	34,63
Прогнозная заболеваемость ХГС на 100 000 населения**	39,7	39,5	39,0	38,4	37,6
Фактическая заболеваемость ХГС (абсолютные значения, чел.)*	56 146	57 197	55 596	52 908	50 798
Прогнозная заболеваемость ХГС (абсолютные значения, чел.)**	56 463	56 116	55 499	54 611	53 447

* - Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году»

** - Ряженев, В.В. Прогнозирование клинических исходов у пациентов с хроническим гепатитом С при различных стратегиях противовирусной терапии / В.В. Ряженев, И.В. Емченко // Клиническая фармакология и терапия. - 2013. Т. 22. № 1. - С. 34-38.

Представленные в таблице данные демонстрируют, что разработанная нами в 2012 году клинико-статистическая модель динамики «потока пациентов» обладает высоким уровнем прогностической точности. Так, отклонение

рассчитанных нами значений от фактических по показателю «заболеваемость» составляет: в 2013 году – 0,5%, 2015 году – 0,2%, 2017 году – 5%.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3

В результате проведенных нами исследований было установлено, что существует потребность в разработке прогнозных моделей (и их методического обоснования), применимых для планирования потребности в лекарственной помощи в целевых популяциях пациентов, в том числе, по основным социально-значимым болезнями.

Разработана и апробирована методика моделирования динамики «потока пациентов», целью которой является прогнозирование необходимых объемов медицинской и лекарственной помощи на основе данных научного клинко-статистического анализа заболеваемости и распространенности в целевых группах больных, находящихся на разных стадиях (или в разных клинических состояниях) одной болезни, с учетом течения болезни и клинической эффективности применяемых медицинских технологий, оказывающих влияние на исходы. Описана и обоснована последовательность этапов методического подхода.

Разработана модель динамики «потока пациентов» для прогнозирования показателей заболеваемости и распространенности РМЖ на территории РФ. Выделены группы и подгруппы пациентов, определена потребность в лекарственной помощи с учетом особенностей течения болезни и применяемых медицинских технологий, оказывающих влияние на исходы. Установлено, что отклонение прогнозных значений от фактических в первые 5 лет находится в диапазоне 0,5-2%.

При моделировании потребности в противовирусной терапии у пациентов с ХГС определено, что полученные нами данные о количестве пациентов, находящихся в различных клинических состояниях, представляют собой актуальную информацию, необходимую для планирования объемов лекарственной

помощи данной категории больных. В данной работе отклонение прогнозных значений от фактических находится в диапазоне 0,5-5%.

ГЛАВА 4. МИНИМИЗАЦИЯ ЭКОНОМИЧЕСКИХ РИСКОВ В СИСТЕМЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ РАЗРАБОТКИ ИННОВАЦИОННЫХ МЕТОДИК КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

4.1. Принципы функционирования системы экономической оценки медицинских технологий

Прогнозирование необходимых объемов лекарственной помощи обуславливает важность проблематики определения и разработки оптимальных подходов к распределению финансовых и иных ресурсов системы здравоохранения с учетом их ограниченности. Представляется абсолютно ясным, что реализация таких решений не может основываться на немотивированных поведенческих решениях держателей бюджета, в данном случае необходимо опираться на динамический анализ применения существующих конкурирующих медицинских технологий не только с точки зрения их клинической эффективности, но и возможностей ресурсного обеспечения их использования/внедрения, определения вероятностей последствий (в том числе отдаленных во времени) реализованных решений и т.д. Оценка применения альтернативных конкурирующих медицинских технологий в диагностике, терапии и профилактике отдельных нозологических единиц с учетом определения/сопоставления финансовых затрат и клинических результатов является областью клинико-экономического анализа. На современном этапе клинико-экономические исследования представляются архиважным инструментом в обеспечении комплаентности и рациональности в принятии стратегических и тактических решений при распределении финансовых и иных ресурсов на различных управленческих уровнях. [111].

Первое известное исследование, которое касалось финансовых аспектов оказания медицинской помощи населению, было проведено в 17 веке. Тогда В. Петти рассчитал стоимость человеческой единицы и оценил ее в 60-90 фунтов. Уже в 19 веке В. Фар в своих исследованиях продемонстрировал экономическую эффективность лекарственной и медицинской помощи работающим гражданам. Он

основывался на данных анализа финансовых и иных потерь, которые возникают в связи с недопроизводством выпускаемых товаров, невыплатой заработной платы на этапе лечения. В то же время подобные исследования являлись единичными и до 20 века научно обоснованного анализа, связанного с процессом оказания медицинской и лекарственной помощи не проводилось. И только в середине прошлого века ученые экономисты К. Арроу и М. Фридман из США занялись серьезными исследованиями по возможности использования экономической науки в системе здравоохранения. Ими было определено, что такие исследования могут использоваться в качестве базы в ходе принятия решений о распределении финансовых и иных ресурсов, а также в качестве триггера социальных изменений. [9].

Подобные исследования проводились и в СССР. Так, ряд эпидемиологов выявил крайне высокую экономическую эффективность проведения процедуры вакцинопрофилактики для работающего населения страны. Ученые оценивали экономическую эффективность вакцинации населения от полиомиелита, дифтерии, кори и паротита. Было установлено, что финансовые расходы государственной системы здравоохранения на прививку от паротита составляют 29 коп., в то время как стоимость лечения одного пациента значительно выше - 41 р. 07 коп., вакцинация от кори демонстрировала схожие соотношения - 66 коп. и 62 руб. 07 коп. В соответствии с данными, полученными И.Д. Богатыревым и соавт. с 1958 по 1960 гг. предотвращение экономических потерь за счет проведения вакцинации от полиомиелита составило 3,9 миллиардов советских рублей, вакцинации от дифтерии – 1,8 миллиардов советских рублей. Таким образом, один рубль, вложенный в программу вакцинации населения, предотвращал значительные расходы системы здравоохранения на лечение пациентов с инфекционными заболеваниями [13].

По сути, методология фармакоэкономического анализа включает ряд компонентов, которые необходимо учесть при планировании исследования: формулировка цели исследования, выбор позиции исследования, разработка дизайна, выбор метода клинико-экономического анализа, выбор и обоснование

основного вмешательства (лекарственного препарата) и альтернативного вмешательства, выбор критериев эффективности [168, 179].

Фармакоэкономический анализ в текущий момент — это быстроразвивающаяся научная дисциплина, изучающая клинические, экономические и социальные аспекты применения медицинских вмешательств (прежде всего, лекарственной терапии) на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов лечения и затрат, информация о которых необходима лицам, принимающим решения в системе здравоохранения для оптимального выбора вмешательств и распределения ресурсов, отпускаемых на данную сферу [14, 26].

За последние годы в клинико-экономическом анализе использовались разнообразные методы, позволяющие проводить репрезентативную сравнительную оценку с точки зрения клинической эффективности ЛС и финансовых затрат на них, что давало возможность выявить наиболее клинически и экономически обоснованные. Базовыми методами являются следующие методы фармакоэкономического анализа: «затраты – эффективность», «минимизации затрат», «затраты – полезность», «затраты – выгода». В соответствии с общепринятой мировой практикой, при выборе держателем бюджета медицинской технологии необходимо использование (как минимум) одного из указанных методов. В реальной практике наиболее часто используемым является метод «затраты – эффективность». Коэффициент «затраты – эффективность» демонстрирует соотношение финансовых затрат и клинических результатов лечения конкурирующих/сравниваемых медицинских вмешательств с учетом конкретного временного горизонта. Медицинская технология является фармакоэкономически целесообразной при наименьшем значении рассматриваемого коэффициента. [26, 111].

Необходимость всеобъемлющей клинической и экономической оценки сравниваемых лекарственных средств, установления экономических последствий их использования, обосновала появление метода «Анализ влияния на бюджет» [111, 180, 194, 228]. При прикладном использовании метода анализ влияния на бюджет производится сравнение финансовых затрат на новую медицинскую

технологии, причем оценка производится с точки зрения изменения таковых затрат на этапе до и после ее внедрения в реальную клиническую практику. Анализ влияния на бюджет дает возможность продемонстрировать как изменятся финансовые затраты держателя бюджета в целом и по отдельным статьям, насколько приемлемы эти затраты в рамках существующего бюджета, как применение новой технологии повлияет на ситуацию в текущем и будущих периодах. Результаты применения метода дают возможность скорректировать и оптимизировать систему оказания лекарственной и медицинской помощи населению, снять риски финансирования лечебных учреждений, которые применяют инновационные технологии [111, 228].

В соответствии с общепринятыми правилами планирования клинико-экономических исследований, на инициальном уровне ученый изучает статистические, эпидемиологические данные по проблематике отдельной нозологии, для определения важности ее для системы здравоохранения. Необходимо дать характеристику заболеванию: является ли нозология распространенной или редкой, имеет ли острое течение или характеризуется хроническим течением, необходимо ли ургентное вмешательство, имеет ли эпидемический характер или сезонность, взаимосвязи с другими заболеваниями и т.д. [111, 228].

Далее анализируют клинические показатели внедряемой медицинской технологии в сравнении с уже используемыми: показания и противопоказания, способ применения, режим дозирования, используемая лекарственная форма и метод введения, клиническая эффективность, наличие нежелательных явлений и иные ключевые характеристики. Необходимо учитывать информацию о возможном лабораторном контроле применения или ином сопровождении. Данные, положенные в основу проводимого анализа влияния на бюджет должны обладать высокой репрезентативностью с использованием достоверных клинических данных, с описанными клиническими результатами. Все указанные выше характеристики важны, поскольку любая из них может серьезно повлиять на

результаты исследования и являться важной в ходе клинико-экономического анализа [111].

Следует обратить особое внимание, что при выполнении исследования в рамках анализа влияния на бюджет адресат должен быть четко определен (ЛПУ, ФОМС, иное), важно определить уровень адресата (федеральный, региональный, иное), особенности распределения бюджета. Указанные данные определяют дизайн клинико-экономической работы, трактовку и использование результатов [111, 228].

Использование метода анализ влияния на бюджет предполагает моделирование, так как внедряемая медицинская технология еще не используется в реальной практике. Таким образом необходимо четкое описание используемых медицинских технологий и внедряемой технологии в конкретной группе пациентов. Следует выделить основополагающие характеристики медицинских технологий, которые будут использоваться при моделировании [111].

- количество и ключевые характеристики целевой популяции пациентов;
- используемая медицинская технология. Значения финансовых затрат и клинической эффективности;
- внедряемая медицинская технология. Значения финансовых затрат и клинической эффективности;
- необходимость применения и затраты на иные медицинские услуги, особенности применения медицинских технологий.

Моделирование в рамках анализа влияния на бюджет должно содержать два или более сценариев. Разработка модели проводится в соответствии с целью и задачами исследования, которые определены держателем бюджета. Данные, ставшие базовыми при проведении исследования, могут включать результаты клинических испытаний, однако даже достоверные клинические данные часто не могут являться единственным источником информации для проведения достоверной оценки экономической составляющей. Следует учитывать, что репрезентативное описание финансовых расходов бюджета здравоохранения может быть нарушено рамками исследования (некорректными целью и задачами).

Достоверность выстраиваемой модели (обычно это Марковская модель или дерево решений) определяется достоверностью исходных параметров альтернативных конкурирующих медицинских технологий. Необходимо учитывать все изменяемые характеристики. Так, в проведенной нами работе, которая касалась сравнительной оценки медицинских технологий, используемых для сосудистой герметизации у больных с онкологическими заболеваниями [121], было установлено, что клинико-экономические преимущества внедряемой медицинской технологии определяются не столько клинической эффективностью, сколько значительным сокращением продолжительности госпитализации. Указанное приводило к снижению финансовых затрат держателя бюджета. В ряде исследований по применению карбоксимальтозата железа в ходе коррекции анемии у пациентов с колоректальным раком и пациентов хирургического профиля, нами выявлено, что значимое снижение затрат наблюдается по статье бюджета «проведение гемотрансфузий» [35, 109].

При расчете изменяемых характеристик модели, которые относятся к применяемой и новой/внедряемой медицинским технологиям, важно учитывать фактическую ресурсную базу. Увеличение (или снижение) финансовых затрат держателя бюджета может наблюдаться по разным статьям: лекарственное сопровождение, госпитализация, необходимость применения медицинского/лабораторного оборудования, переквалификация персонала и т.д. Следует учитывать, что необходимо наличие ресурсов (финансовых и иных) у держателя бюджета в тот временной горизонт, когда планируется использование предлагаемого вмешательства.

Данные о требуемых ресурсах (финансовых и иных) заносятся в таблицу. Информация вносится таким образом, чтобы были ясны изменения по различным статьям при использовании текущей и новой технологий. Соответственно, таблица должна содержать графы, соответствующие статьям бюджета, связанным с применением рассматриваемых медицинских технологий, результатам их применения. (таблица 19). В отдельных случаях расходы держателя бюджета можно распределить по этапам оказания медицинской или лекарственной помощи

(амбулаторный, стационарный) или иначе, что может быть связано с техническим заданием держателя бюджета [111].

Таблица 19 – Пример таблицы, используемой в рамках применения метода Анализ влияния на бюджет

Финансовые затраты	Новая медицинская технология, руб.	Применяемая медицинская технология, руб.	Изменение затрат, руб.
на фармакотерапию: - основной ЛП; - дополнительные ЛП			
на посещение врача			
на лабораторное сопровождение			
Суммарные			

В ходе анализа влияния на бюджет рекомендуется описывать финансовые затраты на пока не применяемую медицинскую технологию. В некоторых случаях цена на внедряемую технологию еще не определена, в таком случае можно использовать вероятностные прогнозные значения стоимости. С учетом неопределенной величины финансовых затрат в будущих периодах целесообразно рассчитать несколько сценариев и провести анализ чувствительности полученных результатов [111].

Моделирование в рамках анализа влияния на бюджет проводят для изучения влияния конкурирующих стратегий на ожидаемые расходы держателя бюджета, перераспределения ресурсов внутри статей бюджета, возможности трансферта в иные области, например, социальную. Расчет значений затратной эффективности может быть интересен организаторам здравоохранения, конкурирующим фармацевтическим компаниям, результаты анализа влияния на бюджет представляют интерес для держателей бюджета и лиц, принимающих решения в области распределения финансовых и иных ресурсов в здравоохранении.

4.2. Особенности применения метода анализ влияния на бюджет на примере фармакотерапии у российских пациентов с фибрилляцией предсердий

В последние годы отечественными учеными проводится значительное количество фармакоэкономических исследований в различных областях, что позволяет обосновывать использование новых эффективных медицинских технологий. В то же время наиболее экономическое бремя несут для системы здравоохранения социально-значимые заболевания [11, 56, 59, 106].

В связи с вышесказанным при проведении фармакоэкономических исследований особое внимание нами уделялось сердечно-сосудистым патологиям, лечению онкологических заболеваний и сахарного диабета, противовирусной терапии гепатитов С и В, ВИЧ инфекции. Разработку инновационных методик клинико-экономического анализа также проводили на примере социально-значимых заболеваний. В то же время, базой для разработанных новых методик служил метод Анализ влияния на бюджет. Особенности классического применения метода следует рассмотреть на примере проведенного нами сравнительного клинико-экономического анализа применения препарата апиксабан для профилактики тромбоэмболических событий у российских пациентов с фибрилляцией предсердий. Обоснованием для проведения указанной работы стал тот факт, что фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная форма тахикардии, встречающаяся в общей популяции в 1-2% случаев, а у лиц старшего возраста достигает 5-15%. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин. Риск развития ФП на протяжении жизни после 40 лет составляет около 25% [28, 29, 30, 166].

Одними из основных препаратов для профилактики инфаркта мозга и системных тромбоэмболий в ходе фармакотерапии ФП представляются пероральные антагонисты витамина К (АВК). В ряде рандомизированных клинических исследованиях доказано, что АВК снижают риск тромботических осложнений, и, прежде всего, ишемического инсульта у пациентов с постоянной

формой ФП. При этом максимально репрезентативная доказательная база клинической эффективности относится к препарату варфарин, применяющемуся в РФ наиболее широко [157]. Однако, следует отметить, что при использовании варфарина наиболее частым НЯ является развитие кровотечений (частота до 26%), а вероятность серьезных кровотечений, которые могут потребовать проведения процедуры гемотрансфузии, хирургическое вмешательство или приводящие к смерти пациента (геморрагический инсульт, желудочно-кишечное кровотечение) достигает четырех % в год [157].

С целью обеспечить оптимальный баланс безопасности и эффективности варфарина с точки зрения контроля за развитием кровотечения, применяются специальные практики наблюдения больными, которые дают возможность проводить мониторинг международного нормализованного отношения.

Конкурирующими АВК, используемыми для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, являются «новые» пероральные антикоагулянты (НОАК). Основным преимуществом использования НОАК является прогнозируемое антикоагулянтное действие, отсутствие потребности в постоянном мониторинговании свертываемости крови, приемлемый уровень взаимодействия с другими лекарствами, адекватный период полувыведения. Указанная группа представлена прямыми ингибиторами тромбина (дабигатрана этексилат) и прямыми ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) [28, 29].

Данные крупного мета-анализа ряда клинических испытаний [5] демонстрируют, что апиксабан, дабигатран и ривароксабан снижают вероятность инсульта и системных тромбоэмболий при ФП (статистическая значимость для апиксабана и дабигатрана) и риск смерти по любым причинам (статистическая значимость для апиксабана) по сравнению с варфарином. При перекрестном сравнении НОАК показывают сопоставимую эффективность. Вероятность больших кровотечений (по сравнению с варфарином) уменьшают все НОАК (статистическая значимость для апиксабана и дабигатрана). В то же время, при

использовании препаратов дабигатран и риварокабан вероятность указанного осложнения выше по отношению к апиксабану [227].

Указанное обусловило включение НОАК в рекомендации по профилактике инфаркта мозга у пациентов с ФП системы здравоохранения Великобритании [187].

На территории РФ НОАК широко применяются в реальной клинической практике, включены в перечень ЖНВЛП и ОНЛП [91]. Однако, клинико-экономические аспекты их сравнительных характеристик до конца не ясны.

Таким образом, целью данного исследования стал клинико-экономический анализ применения антикоагулянтов в популяции пациентов в условиях российского здравоохранения.

Задачи исследования:

1. Определение клинико-экономической эффективности апиксабана для профилактики тромбоемболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих медицинскую помощь в условиях российской системы здравоохранения.
2. Анализ влияния на бюджет применения апиксабана в популяции российских пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий для профилактики тромбоемболий событий.

Материалы и методы исследования

На инициальном уровне нашего исследования проводили информационный поиск в специализированных базах данных PubMed, Cochrane, Elibrary.ru, регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov, сети internet и др. Проводили анализ международных и отечественных клинических рекомендаций, стандартов медицинской помощи, данных сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности апикабана и конкурирующих медицинских технологий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий для профилактики тромбоемболических событий. В ходе информационного поиска был выявлен ряд клинических исследований, а также мета-анализ, в которых

сравнивали эффективность и безопасность новых оральных антикоагулянтов (НОАК) – апиксабана, ривароксабана, дабигатрана этексилата в целевой популяции пациентов, а также проводили их сравнение с варфарином (Таблица 20). В большинстве работ за основную первичную клиническую точку принимали комбинированный показатель, в который включали случаи развития инсульта, системной эмболии, больших кровотечений и смерть от всех причин.

Таблица 20 - Клиническая эффективность НОАК для профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Новая медицинская технология	Препарат сравнения	Инсульт/ системная эмболия	Развитие больших кровотечений	Смерть по любой причине
Апиксабан	Ривароксабан	Статистически значимые различия не выявлены Сетевой мета-анализ Lopez-Lopez J.A. et al, 2017	Апиксабан статистически значимо эффективнее Сетевой мета-анализ Lopez-Lopez J.A. et al, 2017	Статистически значимые различия не выявлены Сетевой мета-анализ Lopez-Lopez J.A. et al, 2017
	Дабигатрана этексилат	Статистически значимые различия не выявлены Сетевой мета-анализ Lopez-Lopez J.A. et al, 2017	Апиксабан статистически значимо эффективнее Сетевой мета-анализ Lopez-Lopez J.A. et al, 2017	Статистически значимые различия не выявлены Сетевой мета-анализ Lopez-Lopez J.A. et al, 2017

В рассматриваемый мета-анализ были включены 23 рандомизированных исследования, в которых, в общей сложности, участвовали 94 656 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [227]. Целью всех этих клинических исследований являлось прямое сравнение эффективности и безопасности НОАК с варфарином, применяемым для профилактики инсульта и системных эмболий. По результатам проведенного мета-анализа доказано, что перечисленные НОАК обладают схожей эффективностью у данной категории пациентов с ФП.

Апиксабан в дозе 5 мг 2р/сутки, дабигатрана этексилат 150 мг 2р/сутки, эдоксабан 60 мг 1р/сутки и ривароксабан 20 мг один раз ежедневно достоверно снижали риск инсульта или системных эмболий по сравнению с варфарином.

Результаты рассматриваемого мета-анализа продемонстрировали, что риск развития инфаркта мозга и/или системной эмболии был выше при использовании ривароксабана 20 мг один раз в день по сравнению с дабигатрана этексилатом 150 мг - два раза в день. Риск смерти от всех причин был несколько меньше во всех группах НОАК при сопоставлении с варфарином. Апиксабан в дозировке 5 мг два раза в день, дабигатрана этексилат (110 мг два раза в день) понижали вероятность больших кровотечений в сравнении с варфарином. Риски возникновения кровотечений были достоверно выше при использовании дабигатрана этексилата 150 мг два раза в день, ривароксабана 20 мг два раза в день, нежели чем апиксабана 5 мг два раза в день. Риск внутричерепного кровотечения был значительно меньше для большинства НОАК при сравнении с варфарином, тогда как риск желудочно-кишечного кровотечения был выше при использовании некоторых НОАК. Апиксабан в дозировке 5 мг два раза в сутки обладал оптимальными значениями эффективности и безопасности при рассмотрении клинических точек исследования.

Выводы, сделанные исследователями по результатам проведенного метаанализа говорят о приоритете НОАК при выборе пероральной антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Рассмотренные НОАК имеют ряд преимуществ по сравнению с варфарином при схожей эффективности и безопасности внутри рассмотренной группы.

Результаты отобранного нами мета-анализа нашли отражение в российских клинических рекомендациях «Фибрилляция предсердий», опубликованных в 2017 году: при выборе одного из трёх зарегистрированных в РФ НОАК, следует учитывать, что напрямую все эти три НОАК не сравнивались. Тем не менее, при сопоставлении каждого НОАК с варфарином было выявлено их преимущество с точки зрения эффективности и безопасности в сравнении с последним. В то же

время, апиксабан – единственный из новых пероральных антикоагулянтов, достоверно снижает риск смерти от всех причин.

Обоснование выбора исследований, положенных в основу клинико-экономической модели и выбор методов фармакоэкономического анализа:

Целью нашего исследования являлось определение прямых затрат на медикаментозную профилактику тромбоэмболических событий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в условиях российского здравоохранения. Подавляющее большинство клинических данных говорит о сопоставимой эффективности НОАК апиксабана, дабигатрана и ривароксабана, как и отобранный нами мета-анализ. Соответственно, учитывая равную эффективность рассматриваемых медицинских стратегий пероральной антикоагулянтной терапии, использовали метод клинико-экономического анализа «минимизация затрат», а также анализ «влияния на бюджет».

Методика исследования:

Моделирование, использование метода «минимизация-затрат», «анализ влияния на бюджет».

Показатель «минимизации затрат» (СМА) рассчитывали по формуле:

$$СМА = DC1 - DC2;$$

где СМА – показатель минимизации затрат,

DC1 – стоимость фармакотерапии терапии больных в группе 1 (в рублях);

DC2 – стоимость фармакотерапии терапии больных в группе 2 (в рублях);

Показатель минимизации затрат используется для сравнения и определения разницы стоимости двух стратегий лечения (в данном случае – применения лекарственных препаратов), при условии, что эти стратегии (лекарственные препараты) эквивалентны по клинической эффективности.

Анализ затрат.

В рамках построенной модели учитывали прямые затраты на лекарственные препараты и сопутствующие издержки системы здравоохранения, связанные с развитием серьезных кровотечений на фоне терапии НОАК. Затраты на оригинальные препараты апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан

рассчитывали, исходя из предельной отпускной цены производителя в соответствии с перечнем ЖНВЛП на период 1 марта 2018 года (Таблица 21).

Таблица 21 - Стоимость НОАК, применяемых у пациентов с фибрилляцией предсердий в условии построенной модели

Лекарственный препарат	Режим дозирования	Стоимость упаковки (ЖНВЛП), руб.	Стоимость упаковки (10%НДС+12%ТН)
Апиксабан 5 мг N20	5 мг два раза в сутки	675,20	823,74
Апиксабан 5 мг N60		2 026,00	2 471,72
Дабигатрана этексилат 150 мг N60	150 мг два раза в сутки	3 150,66	3 843,81
Дабигатрана этексилат 150 мг N180		9 439,79	11 516,54
Ривароксабан 20 мг N28	20 мг один раз в сутки	2 615,45	3 190,85
Ривароксабан 20 мг N100		10 000,00	12 200,00

Так как в ходе анализа клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения НОАК были выявлены значимые различия с точки зрения риска развития серьезных кровотечений, также учитывали финансовые затраты системы здравоохранения, связанные с купированием указанного нежелательного явления. Полагали, что при развитии серьезного кровотечения пациент нуждается в госпитализации. Норматив финансирования госпитализации в круглосуточный стационар, согласно Постановлению Правительства РФ №1492 от 08.12.2017 г. «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов» составляет 29 910,7 руб. за законченный случай, с учетом корректировочного коэффициента (0,9) и КСГ для круглосуточного стационара (0,59), стоимость одной госпитализации составит 15 882,58 руб. Частота развития кровотечений представлена в таблице (Таблица 22).

По причине отсутствия данных о значимом различии в риске развития других нежелательных явлений фармакотерапии рассматриваемыми лекарственными средствами прочие затраты не учитывали, считая их равными в сравниваемых группах.

Таблица 22 - Отношение шансов серьезных кровотечений дабигатрана и ривароксабана в сравнении с апиксабаном [227]

Сравниваемые препараты	Отношение шансов по риску "серьезного кровотечения"
Дабигатран 150 2р в день и апиксабан 5 мг 2 раза в день	1,33 [1,09 – 1,62]
Ривароксабан 20 мг 1 раз в день и апиксабан 5 мг 2 раза в день	1,45 [1,19 – 1,78]

Сравнивали финансовые затраты на пероральную антикоагулянтную терапию с использованием НОАК в трех равных по числу группам пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий по 100 человек в каждой из групп (число пациентов является гипотетическим, выбранным для удобства проведения расчетов).

Клинико-экономическая модель

Соответственно выбранным исследованиям, нами была построена клинико-экономическая модель сравниваемых стратегий пероральной антикоагулянтной терапии НОАК для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с использованием препаратов апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан. В ходе анализа влияния на бюджет новой внедряемой стратегией считали использование апиксабана, текущей применяемой – дабигатрана этексилата и ривароксабана.

На начальном этапе нашего исследования проводили сравнительный анализ стоимости антикоагулянтной терапии НОАК в трех группах по 100 человек в каждой, методом «минимизации затрат». Режим дозирования препаратов соответствовал данным, положенным в основу нашей клинико-экономической модели, а также информации из инструкций по применению. В первой группе пациенты с ФП получали препарат апиксабан в дозировке 5 мг 2р./сут., во второй дабигатрана этексилат - 150 мг 2р./сут, в третьей ривароксабан 20 мг – 1р./сут. Продолжительность терапии составила 1 год, стоимость НОАК определялась на основании цены ЖНВЛП с учетом 10% НДС и оптовой надбавки региона.

Далее рассчитывали суммарные издержки системы здравоохранения на годовой курс ведения пациента, с учетом дополнительных расходов системы

здравоохранения на купирование серьезных кровотечений, развивающихся на фоне терапии НОАК.

На основе полученных расчетов определяли изменение затрат держателя бюджета при внедрении новой медицинской технологии, каковой считали применение апиксабана, в сравнении с входящими в программу ОНЛС: дабигатрана этексилат и ривароксабан. Данный этап проводили с точки зрения анализа влияния на бюджет: рассматривали группу из 19 021 пациента с ФП, которые получают препараты дабигатрана этексилат и ривароксабан в качестве антикоагулянтной терапии в соотношении 49,87% / 50,13%. Размер популяции пациентов, получающих терапию НОАК в рамках программы ОНЛС и соотношение объемов потребления препаратов, определялось в соответствии с результатами государственных закупок в 2017 году. Определяли изменение финансовых затрат на фармакотерапию при увеличении доли пациентов, которым назначается препарат апиксабан. Шаг увеличения назначения апиксабана составил 20% в год, на протяжении трехлетнего горизонта исследования.

Анализ чувствительности результатов.

В рамках анализа чувствительности результатов учитывали изменение стоимости упаковки сравниваемых препаратов как в сторону увеличения, так и снижения в пределах +/- 15%, шаг составил - 5%.

Результаты анализа прямых затрат.

Рассчитывали финансовые затраты на сравниваемые стратегии антикоагулянтной терапии НОАК для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Исходя из используемых дозировок и стоимости упаковки препарата, ожидаемо наименьшие затраты за годовой курс лечения наблюдаются при использовании апиксабана: 29 654,78 руб., в то время как в группах дабигатрана этексилата и ривароксабана стоимость годового курса достигала - 46 066,18 руб. и 41 025,20 руб., соответственно (Таблица 23).

Таблица 23 - Затраты на профилактику инсульта и системных тромбоэмболических осложнений НОАК у 1 пациента с фибрилляцией предсердий в условии построенной модели

Лекарственный препарат	Стоимость суточной дозы, руб.	Затраты на 1 год терапии, руб.	Средние затраты на 1 год, руб.
Апиксабан 5 мг N20	82,37	29 654,78	29 657,7
Апиксабан 5 мг N60	82,39	29 660,64	
Дабигатрана этексилат 150 мг N60	128,13	46 125,66	46 095,9 (+36%)
Дабигатрана этексилат 150 мг N180	127,96	46 066,18	
Ривароксабан 20 мг N28	113,96	41 025,20	42 472,6 (+30%)
Ривароксабан 20 мг N100	122,00	43 920,00	

Таким образом, снижение расходов системы здравоохранения при использовании апиксабана в среднем достигает 16 438,2 руб. (36%) в сравнении с дабигатрана этексилатом и 12 814,9 руб. (30%) - в сравнении с ривароксабаном с учетом однолетнего временного горизонта из расчета на одного пациента.

При рассмотрении разницы в сумме прямых затрат на лекарственные препараты в группах из 100 человек, включая издержки на госпитализацию пациентов в связи с кровотечением, за счет более позитивного профиля апиксабана, достигается дополнительная экономия ресурсов системы здравоохранения. Суммарные расходы из расчета на 100 пациентов, учитывая среднюю стоимость мг сравниваемых НОАК, представлены в таблице (Таблица 24). Учитывая представленные данные, профилактика с применением апиксабана позволяет сокращать издержки системы здравоохранения не только за счет меньшей стоимости годового курса лечения, но и за счет более редких госпитализаций, вызванных крупными кровотечениями.

Экономия бюджета здравоохранения на госпитализацию пациентов при применении апиксабана составит от 1 296 212 руб. (30%) до 1 654 618 руб. (36%) в сравнении с схемами лечения, включающими ривароксабан и дабигатрана этексилат, соответственно.

Таблица 24 - Затраты на терапию НОАК у пациентов с фибрилляцией предсердий в условии построенной модели (100 пац. в каждой из сравниваемых групп)

Лекарственный препарат	Затраты на год терапии, руб.	Число кровотечений на 100 пациенто-лет	Расходы на купирование кровотечений в год, руб.	Сумма затрат в год, руб.
Апиксабан	2 965 771	2,06	32 718	2 998 489
Дабигатрана этексилат	4 609 592	2,74	43 515	4 653 107
Ривароксабан	4 247 260	2,99	47 441	4 294 701

Полученные в ходе проведенного анализа данные, позволяют говорить о более предпочтительных фармакоэкономических характеристиках препарата апиксабан с точки зрения «минимизация затрат» и анализа прямых финансовых затрат на лечение нежелательных явлений фармакотерапии НОАК.

Результаты анализа влияния на бюджет.

При проведении анализа влияния на бюджет устанавливали изменение финансовых обязательств государственной системы здравоохранения на проведение антикоагулянтной терапии при пошаговом замещении дабигатрана этексилата и ривароксабана, входящих в перечень ОНЛС (используемых медицинских технологий) - на апиксабан (новой медицинской технологии). Так, при назначении 20% пациентам апиксабана в группе из 19021 человек затраты снижаются на 55,64 млн. руб., при назначении апиксабана 40% пациентов – на 111,20 млн. руб., при назначении апиксабана 60% пациентов – на 166,84 млн. руб. (Таблицы 25-31).

Таблица 25- Текущая практика лечения целевой популяции пациентов включает следующие препараты, входящие в перечень ОНЛС

МНН	Текущая частота назначения лекарственных препаратов
Дабигатрана этексилат	9486 (49,87%) пациентов
Ривароксабан	9535 (50,13%) пациентов
Итого	19 021 (100%) пациентов

Таблица 26 - Ожидаемая (моделируемая) практика лекарственного лечения целевой популяции пациентов при включении препарата аписабан в перечень ОНЛС

МНН	Моделируемая частота назначения лекарственных препаратов по годам		
	1 год	2 год	3 год
Дабигатрана этексилат	7 584 (40%)	5 706 (30%)	3 804 (20%)
Ривароксабан	7 633 (40%)	5 706 (30%)	3 804 (20%)
Аписабан	3 804 (20%)	7 609 (40%)	11 413 (60%)
Итого	19 021 (100%)	19 021 (100%)	19 021 (100%)

Таблица 27 - Результаты расчета затрат на лекарственное лечение целевой популяции пациентов в текущей практике

МНН	Затраты на одного пациента в год, руб.	Количество пациентов	Затраты на текущий вариант терапии, млн. руб.
Дабигатрана этексилат	46 095,9	9 486 (49,87%)	437,27
Ривароксабан	42 472,6	9 535 (50,13%)	404,98
Аписабан	29 657,7	0 (0%)	0,00
Итого:			842,24

Таблица 28 - Результаты расчета затрат на лекарственное лечение целевой популяции пациентов в ожидаемой (моделируемой) практике в первый год

МНН	Затраты на одного пациента в год, руб.	Количество пациентов	Затраты на текущий вариант терапии, млн. руб.
Дабигатрана этексилат	46 095,9	7 584 (40%)	349,59
Ривароксабан	42 472,6	7 633 (40%)	324,19
Аписабан	29 657,7	3 804 (20%)	112,82
Итого:			786,60

Таблица 29 - Результаты расчета затрат на лекарственное лечение целевой популяции пациентов в ожидаемой (моделируемой) практике второй год

МНН	Затраты на одного пациента в год, руб.	Количество пациентов	Затраты на текущий вариант терапии, млн. руб.
Дабигатрана этексилат	46 095,9	5 706 (30%)	263,02
Ривароксабан	42 472,6	5 706 (30%)	242,35
Аписабан	29 657,7	7 609 (40%)	225,67
Итого:			731,04

Таблица 30 - Результаты расчета затрат на лекарственное лечение целевой популяции пациентов в ожидаемой (моделируемой) практике третий год

МНН	Затраты на одного пациента в год, руб.	Количество пациентов	Затраты на текущий вариант терапии, млн. руб.
Дабигатрана этексилат	46 095,9	3804 (20%)	175,35
Ривароксабан	42 472,6	3804 (20%)	161,57
Апиксабан	29 657,7	11 413 (60%)	338,48
Итого:			675,39

Как демонстрируют полученные данные, в 3-х летнем горизонте исследования, включение ЛС апиксабан в перечень ОНЛС, за счет меньшей стоимости терапии позволяет значительно сократить издержки системы здравоохранения. Так, через три года, с учетом перевода на данную терапию 60% популяции пациентов, суммарные расходы системы здравоохранения сократятся с 842,24 млн. руб. до 675,39 млн. руб. – на 20%.

Таблица 31 - Результаты определения разницы в финансовых расходах государственной системы здравоохранения на лекарственное обеспечение пациентов при включении рассматриваемого препарата в ограничительные перечни лекарственных препаратов для медицинского применения

Показание к применению	Горизонт исследования	Затраты на текущий вариант терапии, млн. руб.	Затраты на ожидаемый (моделируемый) вариант терапии, млн. руб.	Разница затрат на лекарственную терапию, млн. руб.
Профилактика инсульта у больных ФП	1 год	842,24	786,60	55,64
	2 год	842,24	731,04	111,20
	3 год	842,24	675,39	166,84
Итого (за 3 года)				333,69

Необходимо отметить, что возможная экономия ресурсов системы здравоохранения будет расти по мере более быстрого и широкого переключения пациентов на препарат апиксабан.

Результаты анализа чувствительности.

Проведенный нами анализ чувствительности результатов подтвердил ранее полученные данные: даже при увеличении стоимости упаковки апиксабана на 15% при одновременном снижении на стоимости упаковок дабигатрана этексилата и ривароксабана до 15%, лекарственное средство апиксабан сохранял свое преимущество в сравнении с конкурирующими медицинскими технологиями (Таблица 32).

Выводы:

1. Не обнаружено значимых различий между НОАК с точки зрения снижения риска инсульта или системной эмболии.
2. Апиксабан является наиболее безопасной из сравниваемых альтернатив, так риск серьезного кровотечения был достоверно выше при применении дабигатрана этексилата 150 мг два раза в день, ривароксабана 20 мг раз в день, чем апиксабана 5 мг два раза в день.
3. Применение апиксабана позволяет снизить расходов системы здравоохранения за годовой курс лечения пациента, достигающей 16 438,2 руб. (36%) в сравнении с дабигатрана этексилатом и 12 814,9 руб. (30%) - в сравнении с ривароксабаном из расчета на одного пациента.
4. Применение апиксабана связано с возможностью дополнительной экономии ресурсов системы здравоохранения за счет сокращения числа госпитализаций по причине крупных кровотечений.
5. Через три года, с учетом перевода на терапию апиксабаном 60% популяции пациентов ФП, получающих профилактику НОАК в рамках программы ОНЛС, суммарные расходы системы здравоохранения сократятся с 842,24 млн. руб. до 675,39 млн. руб. – на 20%. Необходимо отметить, что возможная экономия ресурсов системы здравоохранения будет расти по мере более быстрого и широкого переключения пациентов на препарат апиксабан.
6. Результаты анализа чувствительности подтвердили высокую устойчивость результатов исследования к колебаниям цены сравниваемых препаратов. При одновременно увеличении цены апиксабана на 15% и снижении стоимости

сравниваемых препаратов на 15%, аликсабан сохранял свое фармакоэкономическое преимущество.

Таблица 32 - Анализ чувствительности результатов исследования. Влияние изменения цены упаковки лекарственных препаратов на стоимость курса терапии 1 пациента с фибрилляцией предсердий (временной горизонт 1 год)

Лекарственный препарат	-15%	-10%	-5%	Базовый сценарий	+5%	+10%	+15%
Аликсабан	25 209,0	26 691,9	28 174,8	29 657,7	31 140,6	32 623,5	34 106,4
Дабигатран этексилат	39 181,5	41 486,3	43 791,1	46 095,9	48 400,7	50 705,5	53 010,3
Ривароксабан	36 101,7	38 225,3	40 349,0	42 472,6	44 596,2	46 719,9	48 843,5

4.3. Разработка методологических подходов к повышению эффективности использования метода Анализ влияния на бюджет

На этапе разработки инновационных методик клинико-экономического анализа нами были проведены исследования в различных областях как с использованием применяемых фармакоэкономических методик, так и апробируемых новых. Области, условно, можно разделить по следующим группам: лечение сердечно-сосудистых заболеваний [123,135,140,142], лечение ЗНО [109,110,114,118,121,122], лечение инфекционных болезней [108,119,120,124,127,141,143,145,148], лечение эндокринных заболеваний [129,132,144], лечение внутренних болезней [133,146], экономическая оценка медицинских технологий в хирургической практике [109,110,118,121,122], лечение ревматоидного артрита [116,117,134,147], оценка медицинских технологий в трансплантологии [139], а также некоторые организационные аспекты оказания лекарственной и медицинской помощи населению РФ [17,18,19,20,21,22].

Результаты проведенных нами исследований выявили необходимость модификации и совершенствования метода Анализ влияния на бюджет с учетом

более конкретных задач, решаемых в российском здравоохранении и имеющих определенную специфику применения лекарственных препаратов в различных областях (например, онкологии, профилактической медицине).

Системный, структурный, сравнительный, клинико-экономический анализы легли в основу разработки инновационных методик, позволяющих расширить возможности использования метода анализ влияния на бюджет.

Таким образом, в ходе настоящего исследования нами был разработан ряд новых методик, дополняющих анализ влияния на бюджет в части оценки эффективности использования финансовых ресурсов здравоохранения, направляемых на лекарственное обеспечение населения. Предложено определение показателя рационального использования препарата, показателя экономической рациональности затрат предыдущих периодов, показателя эффективности затрат, показателя эффективного лечения в «пациенто-месяцах», инкрементального показателя изменения затрат бюджета на одного пациента при введении новой технологии лечения. Приводим описание и примеры использования этих методик.

4.4. Показатель рационального использования препарата

Проведенный анализ выявляет риски необоснованно высоких затрат на лекарственные препараты вследствие их неэффективного использования с точки зрения применения рациональных лекарственных форм. Для оценки этого вида рисков нами был разработан и предложен к использованию в ходе клинико-экономических исследований показатель рационального использования препарата (ПРИП). Данный показатель дает возможность в количественных характеристиках выразить экономическую эффективность использования лекарства с точки зрения «полезности» его применения. Указанное может зависеть от лекарственной формы лекарственного средства, дозы, необходимой для использования, иных аспектов, связанных с особенностями практики применения препарата. Указанное важно, когда оцениваются лекарственные средства, которые назначаются в дозе, определяемой в зависимости от массы тела пациента или других изменяемых

факторов. В подобной ситуации могут возникать потери части неиспользуемой дозы препарата (за счет невостребованной (неиспользованной) дозы, которая остается во флаконе, ампуле и т.д., и зачастую утилизируется). В ходе оценки препаратов с учетом ПРИП при сравнении конкурирующих медицинских технологий наиболее рациональной будет являться та, использование которой обладает оптимальными характеристиками использования единицы лекарственной формы.

Рассмотрим показатель ПРИП на примере применения пегилированных интерферонов альфа-2а и альфа-2b для лечения пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) [120, 124]. Первый из рассматриваемых препаратов назначается в фиксированной дозе, а второй в дозах, которые рассчитываются исходя из веса пациента. Требуемая доза пегилированного интерферона альфа-2а составляет 180 мкг в нед., пегилированного интерферона альфа-2b – 1,5 мкг/кг в нед. Проведенные нами расчеты говорят о значительных финансовых потерях, которые наблюдаются из-за нерационального использования представленных на рынке дозировок пегилированного интерферона альфа-2b. Например, в случае использования назначенной пациенту дозировки пегилированного интерферона альфа-2b – 127,5 мкг (пациент 70 кг) ее извлекают из упаковочной единицы с фиксированной дозой 150 мкг, соответственно 22,5 мкг не используется. Нерациональные затраты для бюджета здравоохранения при каждом применении оценивались в 1 320,74 руб., основываясь на продолжительности противовирусной терапии 48 недель – 63 395,57 руб. (в ценах 2010 года, когда проводилось исследование).

Необходимо отметить, что нерациональные расходы можно обнаружить в каждом случае назначения пегилированного интерферона альфа-2b, это связано с количественными характеристиками формы выпуска лекарства: доза, которая используется на 1 введение, отличается от дозы, содержащейся во флаконе, соответственно, во флаконе часть лекарственного средства не будет использована (Таблица 33).

Практически при каждом применении некоторое количество пегилированного интерферона альфа-2b используется неэффективно. Напротив, технология

сравнения (пегилированный интерферон альфа-2а) предполагает, что препарат применяется рационально, применяемая доза не зависит от веса пациента, лекарственное средство используется полностью (полные расчетные данные представлены в Приложении 3).

Суммируя полученные результаты можно утверждать, что увеличение рисков нерациональных затрат на противовирусную терапию здесь достигается за счет нецелесообразной дозировки, содержащейся в одной единице упаковки.

Указанное является важным при проведении закупок лекарственных препаратов (дозирование которых зависит от массы/площади тела пациента и неиспользованный остаток препарата утилизируется) для государственных и муниципальных нужд. Так, в ходе размещения заявки на закупку могут использоваться единицы измерения в мг и мл. Однако, оплата производится за единицу продукции (флакон, ампула или упаковка, содержащая флаконы, ампулы, иное), которая содержит потенциально неиспользуемое (но оплачиваемое держателем бюджета) количество лекарственного препарата.

Таким образом мы можем наблюдать необоснованные затраты в рамках как закупок, так и последующего использования лекарственных средств. Решением может стать рекомендация производителю расширить количество дозировок препарата для снижения количества неиспользуемых единиц в единице упаковки.

Рекомендациями для держателя бюджета может послужить использование показателя ПРИП при закупке лекарственных препаратов для государственных и муниципальных нужд.

Таблица 33 – Финансовые затраты на фармакотерапию пациентов с ХГС с учетом ПРИП (48 недель) *

Масса тела пациента, кг	60	65	70	75	80	85	90
Необходимое количество пегилированного интерферона альфа-2b из расчета дозы 1,5 мкг/кг, мкг	90	97,5	105	112,5	120	127,5	135
Подходящая дозировка пегилированного интерферона альфа-2b в 1 единице отпуска препарата, мкг	100	100	120	120	120	150	150
Количество нерационально используемого пегилированного интерферона альфа-2b, мкг	10	2,5	15	7,5	0	22,5	15
Цена дозировок пегилированного интерферона альфа-2b из ЖНВЛС, руб.	10630,41	10630,41	9795,14	9795,14	9795,14	8804,94	8804,94
Стоимость 1 мкг пегилированного интерферона альфа-2b в указанной единице отпуска препарата, руб.	106,30	106,30	81,63	81,63	81,63	58,70	58,70
Стоимость нерационально используемого пегилированного интерферона альфа-2b на 1 введение, руб.	1063,04	265,76	1224,39	612,20	0,00	1320,74	880,49
Стоимость курса терапии в течение 48 нед, руб.	510259,68	510259,68	470166,72	470166,72	470166,72	422637,12	422637,12
Стоимость нерационально используемого пегилированного интерферона альфа-2b на 48-недельный курс, руб.	51025,97	12756,49	58770,84	29385,42	0,00	63395,57	42263,71

*-полная версия таблицы в приложении М

4.5. Показатель экономической рациональности затрат предыдущих периодов

В ходе продолжительного лечения возникают риски неэффективного использования имеющихся ресурсов с точки зрения:

а) применения лекарственных средств, которые не дают возможность сохранить ожидаемую клиническую эффективность в будущих периодах;

б) не применения лекарственных средств, которые дают возможность сохранить/увеличить эффективность медицинских технологий, применявшихся на предшествующих этапах лечения.

Оценить вероятность возникновения таких рисков можно, сопоставив финансовые расходы системы здравоохранения на терапию заболевания в прошедших периодах и текущий момент времени в рамках единого временного горизонта. Разработанный нами показатель экономической рациональности затрат предыдущих периодов (ПРЭП) дает возможность оценить эффективность (рациональность) использованных ресурсов на лечение, проведенное в прошедших периодах времени. В то же время он влияет на эффективность продолжения лечения, применения дополнительной медицинской технологии в текущий период. Можно говорить о том, что использование дополнительной медицинской технологии в текущем периоде дает возможность улучшить/сохранить клинические результаты лечения, полученные на ранних этапах.

Рассмотрим применение ПЭРП в ходе сравнительной фармакоэкономической оценки стратегий лечения и общей профилактики ЦМВ-инфекции у больных после проведения процедуры трансплантации солидного органа (почки) [120].

При клинико-экономическом моделировании оценивали финансовые затраты в 2 группах больных (по 100 больных в каждой из сравниваемых групп). В первой группе предполагали стратегию общей профилактики с использованием препарата валганцикловир (текущий период), во второй предполагали стратегию превентивной терапии у больных с вирусной нагрузкой ДНК ЦМВ $\geq 400\ 000$ копий/мл (в будущих периодах). Учитывали применение указанных стратегий (общей профилактики пациентов и превентивной терапии) в течение ста суток после хирургической операции по пересадке почки. Далее в течение четырех лет имело место контрольное наблюдение для оценки показателей выживаемости, пересаженной пациентам почки. Учитывали, что больные с хроническим/острым отторжением трансплантата в течение трех лет ожидают повторную трансплантацию (время ожидания установлено на основании экспертных оценок).

При нахождении в листе ожидания пациенты проходят процедуру гемодиализа 3 раза в неделю, 52 недели в год.

Под финансовыми расходами прошлых периодов подразумевали трансплантацию солидного органа (почки). Финансовые затраты в настоящем времени (текущем периоде) определяли, как затраты на противовирусное лечение. Результаты клинических исследований продемонстрировали, что проводимая противовирусная терапия значительно повышает эффективность уже израсходованных финансовых ресурсов (федеральных квот) на предыдущем этапе лечения (трансплантация почки). Использование стратегии общей профилактики позволяет повысить выживаемость трансплантированной почки в группе из 100 пациентов до 92,2%, применение превентивной противовирусной терапии предполагает выживаемость трансплантата 78,3% (Таблицы 34, 35). Эффективно используемые ресурсы системы здравоохранения при использовании стратегии общей профилактики составили 74 382 000 руб., превентивной противовирусной терапии – 63 063 000 руб. Таким образом ПЭРП в данном случае составит 11 319 000 руб., следовательно, снижение вероятности рисков неэффективных расходов бюджета здравоохранения возможно с использованием ПРЭП.

Таблица 34 – Клиническая эффективность рассматриваемых в модели стратегий общей профилактики и превентивной терапии у пациентов после трансплантации почки

Стратегия	Развитие ЦМВ-инфекции	Выживаемость трансплантата
Общая профилактика	17,8%	92,2
Превентивная терапия	50,7%	78,3%

Использование ПЭРП держателем бюджета необходимо на этапе планирования оказания высокотехнологичной или иной дорогостоящей медицинской и лекарственной помощи. При его расчете необходимо учитывать применение дополнительных медицинских технологий, использование которых может повлиять на клиническую эффективность лечения в текущем периоде.

Таблица 35 – Эффективность расходования финансовых ресурсов в рамках федеральной квоты на трансплантацию почки с учетом ПЭРП

Стратегия	Федеральная квота на трансплантацию почки, руб.	Эффективно расходуемые средства по ПЭП, руб.	Неэффективно расходуемые бюджетные средства по ПЭП, руб.
Общая профилактика (на 100 пац.)	80 850 000	74 382 000	6 468 000
Превентивная терапия (на 100 пац.)	80 850 000	63 063 000	17 787 000

4.6 Показатель объема эффективных затрат

Оценка финансовых расходов бюджетов различных уровней предполагает определение обоснованности использования денежных ресурсов, соответственно, необходимо понимать, что эффективно может быть использован только определенный процент (часть) от общей суммы расходуемых средств. Указанное основывается на том, что ни одно лекарственное средство и/или медицинское вмешательство не является 100% клинически эффективным. Указанная информация может быть получена из достоверных клинических исследований, где значения эффективности проводимого лечения выражается в процентах. В соответствии с данной логикой является очевидным разделение финансовых затрат на лечение на эффективные затраты и неэффективные затраты (Рисунок 7). Соответственно, эффективные затраты характеризуют использование медицинских технологий, применение которых сопровождалось достижением клинического результата, неэффективные характеризуют использование медицинских технологий без достигнутых клинических результатов. Соотношение эффективных и неэффективных расходов на медицинскую технологию демонстрирует показатель, который опосредованно равен значениям клинической эффективности.

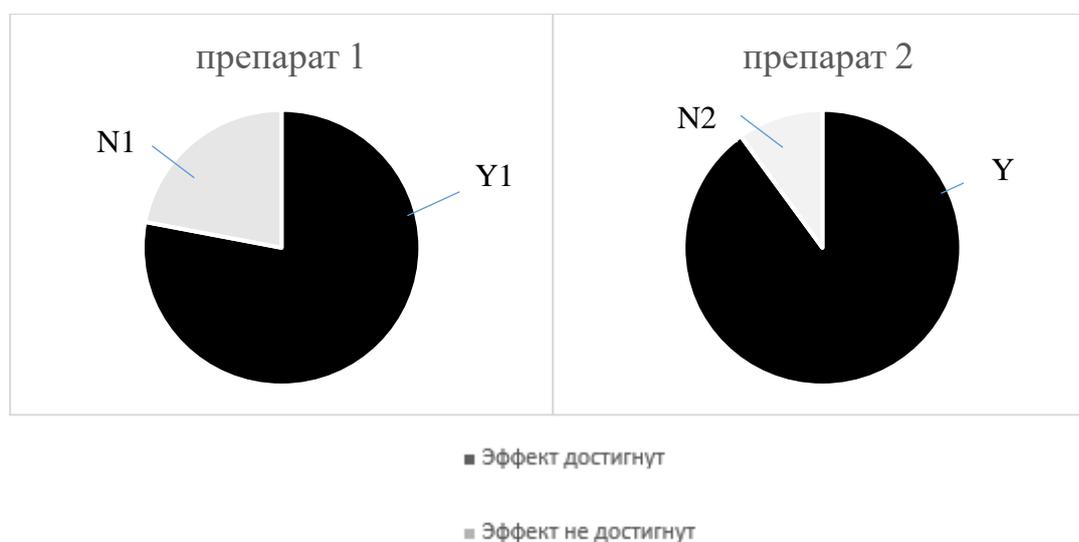


Рисунок 7 - Доля затрат на достижение эффекта от общих вложенных затрат

Держателю бюджета необходима информация о том, какой объем финансовых ресурсов в рамках существующего бюджета будет потрачен на достижение ожидаемого клинического результата. Указанное послужило предпосылкой к разработке показателя объема эффективных затрат (Effective Costs Value, ECV), который позволяет определить сумму (в процентном соотношении от общей суммы затрат), расходуемую эффективно [125].

4.7. Показатель эффективного лечения в «пациенто-месяцах»

Наибольшая сложность интерпретации результатов фармакоэкономических исследований представляется в оценке результатов применения лекарственных медицинских технологий, которые используются в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями. В рамках совершенствования метода анализ влияния на бюджет, мы разработали и предложили к использованию показатель «эффективного лечения в «пациенто-месяцах». Актуальность его разработки и инициации использования в повсеместной практике продиктована особенностью ведения больных с ЗНО. Так, чем клинически эффективнее проводимое лечение, тем продолжительнее ответ на терапию в достижении определенного клинического

результата (например, до рецидивирования заболевания (ВБП)). В связи с вышесказанным, расходы системы здравоохранения увеличиваются пропорционально продолжительности клинически эффективного лечения. Соответственно, описанные различия не дают возможность использования классических подходов, используемых в рамках проведения фармакоэкономических исследований, для оценки медицинских технологий, используемых в онкологической практике.

Необходимо учитывать, что лицам, распределяющим бюджеты, важны данные о расходах на ведение пациента (модели пациента) в рамках определенного бюджетного периода (обычно 1 год). При лечении онкологических пациентов продолжительность курса терапии может составлять несколько месяцев (схема терапии от момента начала лечения до начала рецидивирования болезни), после этого больному схема меняется на другую. Соответственно, держатель бюджета не обладает достаточной информацией в момент времени и, в условиях неопределенности, может принимать нерациональные решения в ходе планирования бюджетного периода. Классические подходы, используемые при клинико-экономической оценке медицинских технологий, основаны на анализе общих затрат на фармакотерапию. Однако, указанные подходы в подавляющем большинстве случаев не позволяют получить данные о финансовых затратах на каждом этапе лечения. В то же время именно эта информация необходима в ходе планировании бюджета на фармакотерапию, в особенности при лечении онкологических больных.

С учетом вышесказанного, нами был разработан показатель эффективного лечения в «пациенто-месяцах», который дает возможность повысить репрезентативность Анализа влияния на бюджет в области оценки стратегий ведения онкологических пациентов. Ниже приведена формула расчета:

$$A = \frac{N * X}{Y},$$

где А – показатель эффективных затрат в «пациенто-месяцах», руб.;

Х – финансовые затраты на фармакотерапию 1 пациента;

Y – продолжительность эффективного лечения 1 пациента в месяцах;

N –предполагаемое число пациентов в месяц (Вариативно. Используется в случаях, когда потребность в медицинской технологии более одного пациента).

Данный показатель апробирован нами в ходе клинико-экономической оценки терапии больных с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией в гене EGFR [125]. Предполагали, что первая стратегия заключается в назначении таргетной терапии с использованием препарата gefitinib (250 мг в сутки, до рецидивирования болезни (ВБП 9,5 мес.), 2-я стратегия предполагает лечение химиотерапией (паклитаксел 200 мг/м² + карбоплатин AUC5-6 один раз в 3 недели. (общее количество циклов - 6) продолжительностью 4,5 мес. (ВБП 5,8 мес.). Количество больных в рассматриваемых группах составило 100 пациентов в каждой (данное количество является произвольным, выбрано нами для удобства проведения расчетов в рамках моделирования). В ходе построения модели учитывали прямые расходы держателя бюджета на лечение gefitinibом, лечение химиотерапией, коррекцию нежелательных явлений терапии.

В результате проведенного фармакоэкономического анализа было выявлено, что затраты на используемые основные лекарственные препараты, нахождение в стационаре и купирование нежелательных явлений проводимой терапии 3–4-й степени в группе из 100 больных, получавших лечение gefitinibом достигнут 80 501 606,5 руб., в контрольной группе не превысят 63 454 438,94 руб.

Далее определяли эффективность расходов на терапию с учетом показателя эффективного лечения в «пациенто-месяцах» и фактических финансовых расходов на фармакотерапию с позиции держателя бюджета. Следует обратить внимание, что в ходе лечения пациентов со злокачественными новообразованиями легкого (как при лечении пациентов с другими онкологическими нозологиями) невозможно определить необходимую общую сумму финансовых затрат на лечение. Представляется целесообразным определение не столько совокупных затрат, сколько разнесение предполагаемых финансовых расходов по временным отрезкам, которые соответствуют планируемому бюджетному периоду (1 месяц, год или иное, что важно держателю бюджета). В этом случае высокие расходы

(единовременные) при разнесении на длительный временной горизонт, могут определяться как более целесообразные. То есть целесообразнее невысоких расходов, разнесенных на неделю, квартал или месяц.

Рассмотрим эффективность расходования ресурсов системы здравоохранения с учетом разработанного нами показателя: Затраты (выраженные в денежных единицах) на эффективное лечение в «пациенто-месяцах» для препарата гефитиниб составят: $80\,501\,606,5 \text{ руб. (общие затраты)}/9,5$ (продолжительность использования в месяцах) = $8\,473\,853,3 \text{ руб.}$ (показатель эффективности затрат на группу из 100 пациентов). Финансовые затраты на эффективное лечение в пациенто-месяцах для группы пациентов, получающих химиотерапиейт: $63\,454\,438,94 \text{ руб. (общие затраты)}/6,3$ (продолжительность использования в месяцах) = $10\,072\,133,17 \text{ руб.}$ (показатель эффективности затрат на группу из 100 пациентов).

Использование показателя эффективного лечения в «пациенто-месяцах» особенно важно в ходе оценки «сложных» нозологий, в частности онкологических заболеваний. Сложность оценки связана с особенностями лечения пациентов с ЗНО. Так, классические методы клинико-экономического анализа приемлемы для основного пула болезней, в которых фармакотерапия продолжается до выздоровления/наступления клинического результата. И чем быстрее наступает выздоровление/клинический результат – тем более клинически эффективна применяемая медицинская технология. В случае лечения пациентов с онкологическими заболеваниями наблюдается противоположная ситуация: чем клинически эффективнее терапия, тем продолжительнее ее применение, что, соответственно, влияет на увеличение прямых затрат. Классические методики фармакоэкономического анализа не предназначены для оценки «сложных» нозологических единиц. Разработанная нами методика позволяет дополнить используемые в рамках анализа на бюджет подходы, в частности при оценке лечения онкологических больных.

4.8. Инкрементальный показатель изменения затрат бюджета на одного пациента при введении новой технологии лечения (IBСЕР)

В последние годы наблюдается рост научных исследований, направленных на разработку инновационных лекарственных препаратов. Однако, их применение несмотря на значительную эффективность, зачастую, ограничено высокой стоимостью. В число рисков, связанных с инновационными препаратами, входят риски отказа от их применения, что связано с неочевидностью их позитивного влияния на изменения затрат держателя бюджета.

Разработанный инкрементальный показатель изменения затрат бюджета на одного пациента при введении новой технологии лечения в некоторой мере схож с известным коэффициентом приращения затрат (ICER), однако отличается в расчете и, главное, в цели и адресности применения. Оба показателя оценивают одновременно две альтернативные технологии и отражают затраты на каждую дополнительную единицу эффективности. При этом при определении IBСЕР сравнивают известную применяемую, традиционную технологию и альтернативную новую, предлагаемую для широкого внедрения технологию, что исходит из сути анализа влияния на бюджет. Вместе с этим, если при расчете показателя ICER в затраты включают все учитываемые расходы, связанные с применением анализируемых технологий на протяжении принятого временного горизонта, то затраты при расчете IBСЕР – это исключительно затраты бюджетодержателя. При этом эффективность затрат должна быть выражена показателем, отражающим тот или иной исход (конечную точку) на этапе оказания медпомощи за счет этого держателя бюджета. Конкретность получаемой величины усилена расчетом показателя на 1 пациента. Таким образом, получаемая разница затрат выражает финансовые затраты (в денежных единицах) на ведение пациента с учетом изменения клинической эффективности лечения при использовании альтернативной технологии на 1%. Формула расчета показателя представлена ниже:

$$IBCEP = ((BC^1 - BC^2) / Ef\Delta) / N,$$

где IBCEP – показатель изменения затрат бюджета на одного пациента при введении новой технологии лечения;

BC^1 – затраты бюджета на лечение группы пациентов с применением стратегии 1, в руб.;

BC^2 – затраты бюджета на лечение группы пациентов с применением стратегии 2, в руб.;

$Ef\Delta$ – разница в клинической эффективности сравниваемых стратегий, рассчитываемая как $Ef\Delta = Ef^1 - Ef^2$, где Ef^1 – эффективность лечения при применении стратегии 1, в %;

Ef^2 – эффективность лечения при применении стратегии 2, в %;

N – количество пациентов в группе.

Пример расчета IBCEP в ходе сравнительного клинико-экономического исследования альтернативных стратегий двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов после проведения процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в условиях стационара. Сравнивали затраты в 2 группах пациентов: 1-я – общая популяция и 2-я – резистентные к клопидогрелу, получающих двойную антитромбоцитарную терапию. Принимали, что пациентам, резистентным к применению клопидогреля назначался препарат тикагрелор (Рисунок 8).

На первом этапе: на лечение сердечно-сосудистых событий в условиях стационара при использовании рассматриваемых в модели медицинских технологий. Затраты, ассоциированные с лечением сердечно-сосудистых осложнений, определяли исходя из частоты развития осложнений в сравниваемых группах и стоимости купирования одного сердечно-сосудистого события. Используя полученные данные определяли показатель изменения затрат бюджета на одного пациента при введении новой технологии лечения (IBCEP).

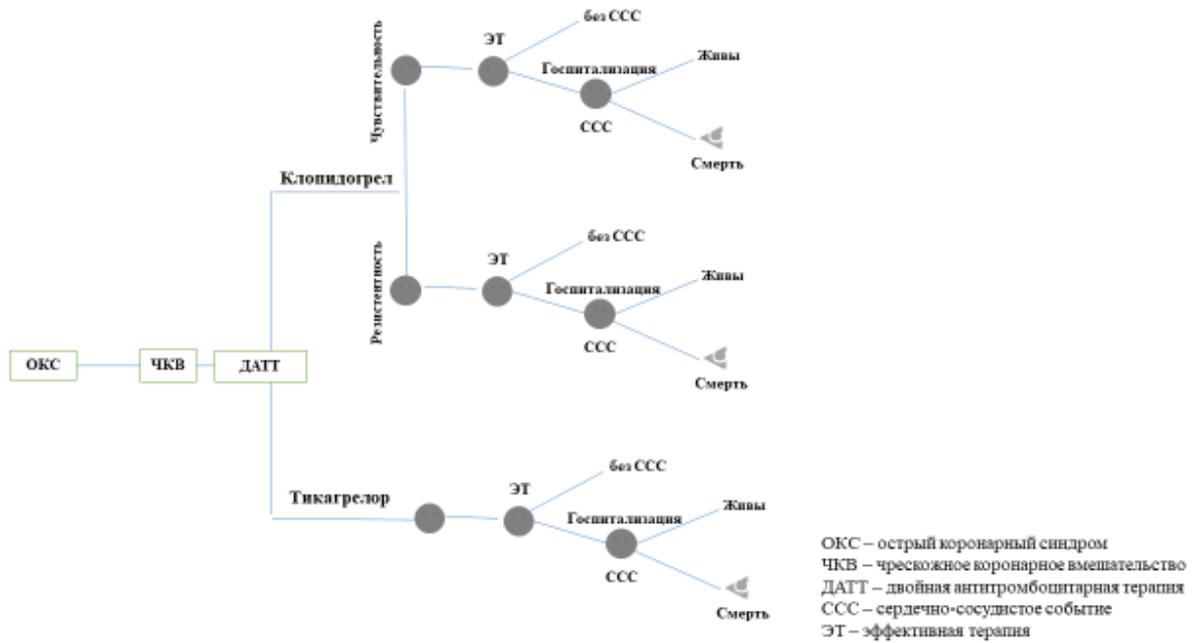


Рисунок 8 - Структура модели персонализированного выбора технологий двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ

На втором этапе: на лечение сердечно-сосудистых событий в условиях стационара при использовании альтернативных стратегий ДАТТ при ведении пациентов после проведения процедуры ЧКВ с учетом персонализированного подхода. Сравнивали затраты в 2 группах пациентов: 1-я – общая популяция и 2-я – резистентные к клопидогрелу. Принимали, что пациентам, резистентным к применению клопидогреля назначался препарат тикагрелор. На данном этапе экстраполировали полученные данные Инкрементального показателя изменения затрат бюджета на одного пациента при введении новой технологии лечения (IBSER) на популяцию пациентов, резистентных к клопидогрелу.

На первом этапе рассчитывали финансовые затраты в сравниваемых группах по 100 человек в каждой с учетом клинической эффективности препаратов тикагрелор и клопидогрел в исследовании PLATO по достижению «первичной комбинированной клинической точки» у пациентов с ОКС, пролеченных с применением ЧКВ. Так, затраты в группе тикагрелора составили 891 987 руб. на 100 пациентов, в то время как в группе клопидогрела - 1 157 348 руб. Соответственно, разница составляет 265 361 руб. (Таблица 36).

Таблица 36 – Расходы системы здравоохранения на стационарное лечение сердечно-сосудистых событий в расчете на 100 пациентов, руб.

Стратегия	Сердечно-сосудистых события				Совокупные затраты, руб.
	Инфаркт миокарда руб.	Ишемический инсульт, руб.	Смерть от С-С причин руб.	Тромбоз стента, руб.	
Тикагрелор	445 460	83 989	142 883	219 654	891 987
Клопидогрел	554 724	83 989	180 705	337 930	1 157 348

Далее, с использованием разработанного нами показателя определены финансовые затраты бюджета на лечение сердечно-сосудистых событий с учетом изменения эффективности лечения на 1% (определяемой по первичной комбинированной клинической точке). Ниже представлены расчеты инкрементального показателя изменения затрат бюджета на одного пациента при введении новой технологии лечения (IVCER).

$$IVCER = 265\,361 / 100 / 1,7,$$

где 265 361 - сумма в рублях, демонстрирующая разницу затрат между рассматриваемыми стратегиями на лечение сердечно-сосудистых событий в рассматриваемой популяции пациентов;

100 – количество пациентов в группе;

1,7 – разница в клинической эффективности (по данным о первичной комбинированной клинической точке), выраженная в процентах (%).

Таким образом, показатель IVCER равен 1 561 руб. Он отражает сумму, которая демонстрирует изменение затрат держателя бюджета на терапию сердечно-сосудистых осложнений при изменении клинической эффективности (частоты сердечно-сосудистых событий) на 1% в условиях построенной модели в расчете на одного пациента.

Согласно полученным нами результатам, в расчете на 100 пациентов, совокупные затраты в группе пациентов с CYP2c19*2 и/или других аллелей составляют: при использовании тикагрелора – 6 074 000 руб. на 100 пациентов, в то время как в группе клопидогрела – 33 378 300 руб. При рассмотрении структуры

затрат выясняется, что наибольшие расходы системы здравоохранения в группе клопидогрела приходятся на стационарное лечение сердечно-сосудистых событий: 892 000 руб. в группе применения тикагрелора и 30 034 900 руб. в группе применения клопидогрела (Таблица 37). Он отражает сумму, которая демонстрирует изменение затрат держателя бюджета на терапию сердечно-сосудистых осложнений при снижении частоты сердечно-сосудистых событий на 1% в расчете на одного пациента.

Полученный результат является ключевым для оценки целесообразности применения новой технологии на определенном этапе оказания медицинской помощи. Он вполне конкретен, и поэтому его аудиторией являются организаторы здравоохранения, имеющие отношение к бюджету (формированию, распределению). Важным следует считать, что применение данного показателя

Таблица 37 - Финансовые затраты на ведение пациента, носителя аллеля гена CYP2c19*2 и/или других аллелей (резистентного к клопидогрелу), после процедуры ЧКВ

Стратегия	Фармакотерапия до 12 мес., руб.	Лечение сердечно-сосудистых событий, руб.	Совокупные затраты, руб. (1 пациент)	Совокупные затраты, руб. (100 пациентов)
Тикагрелор	51 820	8 920	60740	6 074000
Клопидогрел	33 434	300 349	333783	33 378 300

дает возможность экстраполировать данные на любые другие клинико-экономические модели/расчеты в рамках нозологической группы с учетом сопоставимых показателей клинической эффективности сравниваемых медицинских технологий.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4

Установлено, что в некоторых случаях существующие методы клинико-экономического анализа не являются достаточными, что может быть связано с количественными, качественными или иными характеристиками применяемых медицинских технологий. Нами были разработаны и апробированы (на примере фармакотерапии социально-значимых заболеваний: гепатит С, трансплантология, онкология, сердечно-сосудистые заболевания) инновационные методики клинико-экономической оценки медицинских технологий в рамках метода «анализ влияния на бюджет»: показатель рациональности использования препарата (ПРИП), показатель экономической рациональности затрат предыдущих периодов (ПЭРП), показатель эффективности затрат (ПЭЗ), показатель эффективного лечения в «пациенто-месяцах», инкрементальный показатель изменения затрат бюджета на одного пациента при введении новой технологии лечения (*IBCEP*). Разработанные нами методики позволяют комплексно оценивать эффективность применяемого лекарственного средства с учетом его стоимостных и количественных характеристик, временного горизонта применения, полезности использования ресурсов здравоохранения, необходимости использования адьювантных медицинских технологий.

ГЛАВА 5. УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ИННОВАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ЗАКУПОК

5.1. Принципы осуществления закупок лекарственных средств в рамках реализации государственных гарантий

В настоящий момент требования к документации о закупке лекарственных средств описаны п. 6 ч. 1 ст. 33 44-ФЗ [79]. Указанный пункт регламентирует тот факт, что, если предметом закупки будут являться лекарственные средства, документы о закупаемом объекте обязаны содержать международные непатентованные наименования лекарств. В случае отсутствия МНН - химические, группировочные названия.

В соответствии с 44-ФЗ наличествуют три возможности осуществить закупку лекарственного препарата по торговому наименованию:

1) Лекарственные препараты входят в перечень лекарственных препаратов, закупка которых производится в соответствии с их торговыми наименованиями. (на данный момент такой перечень не утвержден).

2) Закупка лекарственных препаратов проводится с помощью запроса предложений. В данном случае необходимо решение врачебной комиссии.

3) Закупка лекарственных препаратов проводится по решению врачебной комиссии. Данный пункт закреплен в законодательстве Постановлением Правительства РФ № 1380.

В ходе описания объекта закупки в отношении лекарственного препарата может присутствовать указание торгового наименования, однако, только в случае наличия решения врачебной комиссии. Следует особо отметить, что закупка лекарственного препарата проводится для лечения определенного пациента с учетом необходимого количества на курс терапии.

5.2. Принципы ценового регулирования лекарственного обеспечения населения

Совершенствование существующей системы лекарственного обеспечения населения РФ невозможно без поиска эффективных подходов к государственному ценообразованию, разработке инновационных систем возмещения и внедрения схем финансирования лекарственного обеспечения, реформированию государственных закупок лекарственных средств. Международный опыт показывает, что внедрение соглашений о разделении рисков лекарственного обеспечения (инновационные контракты) – один из инновационных подходов к организации лекарственного обеспечения, который потенциально может снизить нагрузку на бюджет государства, а также повысить доступность высокоэффективных медицинских технологий для населения. [25,66,70]. Применение принципов инновационных контрактов возможно, в первую очередь, в области применения дорогостоящих лекарственных средств, применяемых, например, для лечения онкологических, ревматологических заболеваний, требующих применения генно-инженерных биологических препаратов. Однако данный инструмент остается невостребованным государственной системой здравоохранения РФ.

Соглашения по разделению рисков используются чаще всего в отраслях с высокой долей затрат на разработку нематериальных активов (например, фармацевтическая отрасль). Чаще всего (но не всегда) соглашения о распределении затрат заключают взаимозависимые компании.

В настоящий момент в мировой практике не существует идеальной системы лекарственного обеспечения.

Информационный поиск по запросу «зарубежный опыт государственного регулирования сферы лекарственного обеспечения стационарных и амбулаторных пациентов» предлагает множество инструментов, которые используются в зарубежных странах при реализации политики лекарственного обеспечения [49, 66, 68, 71, 164, 165, 183, 204, 213].

Государственные гарантии предоставления социальной услуги в виде лекарственных средств, реализуются уполномоченными органами здравоохранения зарубежных стран с применением различных подходов к софинансированию ЛО [25].

Важным следует считать, что подходы к лекарственному обеспечению с использованием инновационных подходов регламентируются только на национальном уровне и являются индивидуальными для каждой страны. Каждое государство правомочно разрабатывать собственные правила и нормы [25].

Глобализация, рост цен и выход на рынок значительного количества инновационных высокоэффективных лекарственных средств вынуждает уполномоченные органы внедрять новые механизмы рационализации бюджетных расходов [66]:

- 1) ценообразование;
- 2) софинансирование.

Указанные подходы реализуются с учетом входящих данных: группа пациентов (заболевание, социальная группа, возраст), и типа лекарственного средства.

Говоря о подходах к ценообразованию можно их определить, как: свободное (цену назначает продавец); государственное регулирование (государство, как регулятор, ограничивает цену на определенном уровне).

В большинстве случаев государственное регулирование цен касается социально-значимых лекарств, рецептурных лекарств, лекарств, предлагаемых пациенту с использованием схем софинансирования. Для остальных медицинских технологий работает свободное ценообразование.

Среди наиболее распространенных видов софинансирования стоимости ЛП можно выделить:

- 1) референтное возмещение (в данном случае компенсируется цена за лекарственный препарат в соответствии с официально установленной референтной ценой).

2) фиксированная стоимость выписки рецепта (стоимость может варьировать с учетом категоризации препарата или пациента, продолжительности лечения) [62].

Софинансирование пациентом покупки лекарств, безусловно, может осуществляться за недорогие лекарственные средства. Оплата инновационных дорогостоящих лекарств для лечения жизнеугрожающих состояний является бременем государства. Появление на рынке крайне дорогостоящих медицинских технологий, в частности ГИБП, существенно изменило ситуацию. Компании-производители устанавливают высокие цены на свою продукцию, стоимость терапии может достигать сотен тысяч долларов. Даже учитывая крайне высокую (вероятную для нового лекарственного средства) эффективность новых лекарственных средств, их использование для широкого круга пациентов может быть ограничено существующим бюджетом системы здравоохранения. Указанные препараты на инициальном уровне появления на рынке не утверждены к бесплатному применению в рамках системы льготного лекарственного обеспечения. [149].

В данном случае возможны варианты, например, система здравоохранения оплачивает лечение, только в том случае, если лечение было эффективно.

Применение указанной схемы (использование инновационных контрактов), предусматривающей возврат денег за неэффективную фармакотерапию, повсеместно применяется в Европейском союзе и других странах мира.

5.3. Практические и методические аспекты реализации проектов по софинансированию лекарственного обеспечения

С целью обеспечения реализации схем по софинансированию населения, нами, начиная с 2013 года нами были проведены работы по изучению возможности использования инновационной системы закупок в системе лекарственного обеспечения РФ, разработана модель, апробированная в ходе пилотного проекта в отдельной территории РФ (проект проводился в соответствии с распоряжением Правительства РФ от 30 января 2015 года N 136-р и письма МЗ РФ от 30 апреля

2015 года N 730/25-0 о необходимости использования рациональных моделей ценообразования, основанных на референтных ценах на лекарственные препараты и реализации в 2015 - 2016 гг. пилотных проектов в субъектах РФ).

С использованием логического, структурного, ретроспективного, системного, ситуационного анализов предложены механизмы делегирования клинических и экономических рисков при внедрении инновационной системы закупок, определен алгоритм контрактов взаимодействия субъектов, установлены риски реализации проектов.

В основе разделения рисков лекарственного обеспечения населения лежит постулат о том, что плательщик (государство, страховая компания, иное) компенсирует только определенную часть финансовых затрат производителя, таким образом разделяя риски клинической неэффективности (неполезности) конкретной медицинской технологии у целевой популяции пациентов. Договоренности о разделении финансовых рисков могут определять конкретные условия и сроки возмещения затрат производителя лекарственных средств, объемы закупаемых препаратов, временной горизонт проекта и др.

Условно варианты соглашений о разделении финансовых рисков, приемлемых для применения на территории РФ, могут быть разделены на две основные группы:

1. Основанные на финансовых показателях;
2. Основанные на показателях клинической эффективности (Рисунок 9)

Следует учитывать, что все участники проекта находятся в ситуации вероятности реализации риска.

Риски плательщика/держателя бюджета:

- Ситуация неопределенности, связанная со стоимостью медицинской технологии;
- Ситуация неопределенности предстоящих финансовых затрат (реальные расходы выше запланированных);
- Ситуация риска отложенного доступа к инновационной эффективной МТ;

- Ситуация риска предоставления конкурентных преимуществ отдельной медицинской технологии/ее производителю;
- Ситуация риска обвинений в дискриминации пациента/группы пациентов;
- Ситуации репутационных рисков;
- Другие.



Рисунок 9- Модель разделения рисков лекарственного обеспечения населения

Риски производителя/его представителя:

- Ситуация риска неполучения финансового возмещения со стороны держателя бюджета;
- Ситуация риска неполучения (неполного получения) государственного возмещения финансовых или иных затрат;

- Отсроченный вывод на рынок инновационных дорогостоящих технологий;
- Ситуация возникновения репутационных рисков;
- иные риски.

Резюмируя риски, возникающие на этапе взаимодействия производитель/плательщик, необходимо выделить ситуации, когда использование схем по разделению рисков представляется целесообразным: применение медицинской технологии обусловлено значительными финансовыми затратами системы здравоохранения; ситуаций неопределенности с количеством пациентов, нуждающихся в применении медицинской технологии; невозможности оценить клиническую эффективность фармакотерапии в реальной клинической практике; невозможности оценить безопасность проводимой фармакотерапии в реальной клинической практике; высокая вероятность неучтенных затрат при использовании новой медицинской технологии (лабораторное сопровождение, дополнительные диагностические процедуры и т.д.).

Тем не менее, в первую очередь, задачами, решаемыми при реализации пилотных проектов, стало снижение финансовых затрат на социальные обязательства государства в части оказания гражданам лекарственной помощи при одновременном сохранении конкурентных условий, увеличение социальной ответственности фармацевтических компаний-производителей с точки зрения компенсации части затрат бюджета здравоохранения на фармакотерапию выделенной популяции пациентов и разработки системы оценки медицинской технологии. Реализация проекта осуществлялась с привлечением механизмов государственно-частного взаимодействия.

В ходе реализации проектов был отработан состав участников и их взаимодействие, этапность мероприятий, технические моменты, в т.ч. требования к закупаемым средствам, этические аспекты, показатели эффективности схем по разделению рисков лекарственного обеспечения населения. Также был разработан протокол исследования (Таблица 38).

Таблица 38 - Протокол мероприятий по разделению рисков лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации с использованием механизмов государственно-частного партнерства на примере фармакотерапии пациентов с ревматоидным артритом

Целевая популяция пациентов	<p>Взрослые пациенты с ревматоидным артритом (РА) умеренной или высокой активности ($DAS28 > 3,2$), получающие терапию БПВП:</p> <ul style="list-style-type: none"> - с явлениями непереносимости данной терапии - получающие субоптимальные дозы метотрексата (<15 мг/неделю) при отсутствии возможности их увеличения до целевых (25-30 мг/неделю)
Цели	<p>Основная: Разработка и апробация технологии объективного контроля эффективности медицинской технологии, пригодной для применения в реальной клинической практике</p> <p>Дополнительные:</p> <ul style="list-style-type: none"> оценить экономическую эффективность применения препарата тоцилизумаб в условиях российского здравоохранения; оценить экономическую цену различных отклонений от рекомендуемых протоколов применения препарата и ведения пациентов с ревматоидным артритом; внедрить технологии ведения пациентов, полностью соответствующие международным рекомендациям;
Дизайн	Пациенты, получающие тоцилизумаб по показанию РА, будут наблюдаться с момента назначения препарата в течение 52 недель или до прекращения использования препарата
Количество участников исследования	200
Длительность наблюдения	52 недели
Критерии включения	<p>Способность и желание подписать форму информированного согласия</p> <p>Больные с ревматоидным артритом (РА) умеренной или высокой активности ($DAS28 > 3,2$), с зафиксированными ранее явлениями непереносимости БПВП или получавшие субоптимальные дозы метотрексата (<15 мг/неделю) при отсутствии возможности их увеличения до целевых (25-30 мг/неделю) (не зависимо от наличия или отсутствия в схеме лечения гидроксихлорохина сульфата)</p> <p>Назначение тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг, в виде внутривенной инфузии один раз каждые четыре недели.</p> <p>Возраст ≥ 18 лет</p> <p>Пациенты, имеющие право на льготное лекарственное обеспечение</p>

Продолжение таблицы 38

Оценка клинической эффективности:	<p>Первичная конечная точка: Доля пациентов с ремиссией и низкой активностью заболевания, оцененная с помощью индекса активности заболевания DAS28, на 24 неделе</p> <p>Вторичные конечные точки: Доля пациентов с ремиссией и низкой активностью заболевания, оцененная с помощью индекса активности заболевания DAS28, на 12 и 52 неделях</p> <p>Доля пациентов с ремиссией или низкой активностью заболевания, оцененная с помощью клинического индекса активности заболевания (CDAI), на 12, 24 и 52 неделях</p> <p>Доля пациентов с ремиссией или низкой активностью заболевания, оцененная с помощью простого индекса активности заболевания (SDAI), на 12, 24 и 52 неделях.</p>
- безопасность	<p>Оценить безопасность терапии препаратом тоцилизумаб на основании сообщений о нежелательных явлениях, серьезных нежелательных явлениях, данных лабораторных исследований и жизненно важных функций.</p>
- экономическая эффективность	<p>Для государства (Закупщика) сокращение общих финансовых и иных затрат на оказание высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с РА.</p> <p>Исходя из стоимости на 1 введение препарата тоцилизумаб 90 607, 96* руб. условные (полные) затраты плательщика на лечение гипотетического идеального пациента в течение 48 недель составят 1 087 295, 52 руб. При использовании указанных схем разделения рисков лекарственного обеспечения (затраты на 4 из 12 введений несет поставщик) затраты плательщика снижаются на 362 431, 84 руб. и составят 724 863, 68руб. на курс терапии, что дает возможность перераспределить высвободившиеся финансовые ресурсы.</p> <p>* - цена может отличаться в зависимости от региона и времени инициации пилотного проекта.</p> <p>Для компании-производителя и/или ее представителя - быстрый доступ инновационной медицинской технологии на рынок, получение фиксированной прибыли в соответствии с поставленными объемами лекарств.</p> <p>Для системы здравоохранения – апробация схем Государственно-частного взаимодействия в целях сохранения конкурентных цен на лекарственное обеспечение населения Российской Федерации в рамках совершенствования системы ценообразования в сфере здравоохранения.</p>

Продолжение таблицы 38

<p>- контроль эффективности медицинской технологии</p>	<p>время ревматолога, необходимое на проведение осмотра пациента с ревматоидным артритом и создание электронной записи осмотра; время, затрачиваемое средним медицинским персоналом на подготовку пациента к осмотру врачом ревматологом; время, затрачиваемое пациентом на подготовку к осмотру ревматологом; доля пациентов, лечившаяся или наблюдавшаяся с отклонениями от действующих клинических рекомендаций по лечению ревматоидного артрита (АРР, 2014); частота отклонений от рекомендуемого инструкцией протокола применения препарата Тоцилизумаб; частота достижения рекомендуемых целей лечения</p>
<p>- изучаемые технологии</p>	<p>будет изучена возможность и разработаны соответствующие технологии (включая программное обеспечение) точной и воспроизводимой оценки активности ревматоидного артрита в условиях российской реальной клинической практики. В рамках этих технологий планируется разработать и изучить возможность использования анкетного сбора анамнеза; использования анкет для оценки показателей сообщаемых пациентом (PRO – patient reported outcomes); оценку количества припухших и болезненных суставов специально обученными медицинскими сестрами; использование специализированной электронной формы для врачебной записи осмотра пациента с ревматоидным артритом, количественной оценки индексов активности заболевания контроля состава текущей медикаментозной терапии и побочных явлений; удаленного мониторинга качества проведения осмотров ревматологом и эффективности оказываемой медицинской помощи;</p>

Участники проекта в части государственного сектора – это Министерство здравоохранения Российской Федерации, региональные департаменты Министерства здравоохранения Российской Федерации пилотных регионов (держатель бюджета), лечебно-профилактические учреждения пилотных регионов (определяемые Закупщиком). К исследованию были привлечены: фармацевтическая компания – держатель регистрационного удостоверения на препарат, компания дистрибьютор (поставщик препарата), а также эксперты из числа врачей-специалистов, организаторов здравоохранения и ответственный технический исполнитель.

Пилотный проект по апробации инновационной системы закупок реализовывался на примере софинансирования лекарственного обеспечения пациентов с ревматоидным артритом (РА) при оказании высокотехнологичной медицинской помощи.

Компанией-поставщиком был предложен компенсационный пакет, который предусматривал предоставление на безвозмездной основе препарата тоцилизумаб в количестве, необходимом для продолжения терапии нуждающимся пациентам, в соответствии с указанным в протоколе соглашением «8+4». При этом предусматривалось сохранение конкурентных условий на фармацевтическом рынке: компенсацию затрат для группы пациентов, не превышающей 0,07% от общей популяции больных в РФ, нуждающихся в проведении фармакотерапии и 0,5% нуждающихся в терапии ГИБП.

В отдельно взятом регионе в проекте участвовало 200 пациентов. Продолжительность проекта: 1 год (52 недели терапии).

Цель пилотного проекта - внедрение схем разделения рисков лекарственного обеспечения населения РФ в рамках совершенствования системы ценообразования в сфере здравоохранения.

Участники пилотного проекта:

Государственный сектор: министерство здравоохранения РФ, государственные учреждения здравоохранения пилотных регионов (плательщик).

Компания-производитель и/или ее представитель: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.

Эксперты: врачи-ревматологи, организаторы здравоохранения, Технический исполнитель (экспертная организация).

Продолжительность проекта: 1 год.

Условия реализации пилотного проекта:

Со стороны компании-производителя и/или ее представителя:

- установление фиксированной цены на лекарственный препарат в рамках реализуемого проекта;

- своевременное предоставление лекарственного препарата в необходимых объемах (исключить поставку препарата единичным пациентам).

Со стороны государства (плательщика):

- предоставление медицинских услуг в рамках программ ОМС (или иной);
- компенсация доли затрат инвестора в рамках договора;
- статистический учет с регистрацией прямых и непрямых затрат на всех этапах ведения пациентов, клиническая оценка эффективности лечения.

Реализация пилотного проекта.

В рамках реализации данного проекта предусматривается применение схем разделения рисков лекарственного обеспечения пациентов с РА, основанных как на финансовых, так и на клинических результатах с использованием генно-инженерного лекарственного препарата тоцилизумаб. Курсовая потребность в применении указанного ЛС составляет 2 флакона для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл, 10 мл и 2 флакона раствора для инфузий 20 мг/мл, 4 мл, каждые 4 недели. Общий временной горизонт применения ЛС составляет 48 недель: первые 24 недели лечение получают 100 пациентов, далее, исходя из моделируемой эффективности тоцилизумаба по показателю DAS28 в 70%, оставшиеся 24 недели фармакотерапию получают 70 пациентов с РА.

Тоцилизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6). В ряде клинических исследований продемонстрировано преимущество монотерапии тоцилизумабом при РА над терапией блокаторами фактора некроза опухоли- α , а также отсутствие клинического превосходства комбинации тоцилизумаб + метотрексат над монотерапией тоцилизумабом. Применение препарата в реальной клинической практике ограничено его высокой стоимостью, что требует поиска путей оптимизации расходов системы здравоохранения в области снижения стоимости фармакотерапии указанным препаратом.

Этапы пилотного проекта:

- Определение текущей потребности в препарате Тоцилизумаб в пилотном регионе (зона ответственности держателя бюджета);

- Заключение контракта о закупке медицинской технологии с указанием в договоре (приложении к договору) механизма разделения рисков лекарственного обеспечения (зона совместной ответственности);
- Обучение медицинского персонала особенностям практики применения технологии у пациентов с РА и невозможностью применения БПВП по клиническим показаниям (зона ответственности производителя);
- Создание группы экспертов в области лечения РА для контроля применения лекарственного препарата и оценки его клинической эффективности (зона совместной ответственности);
- Применение медицинской технологии в выбранной популяции пациентов с РА;
- Оценка клинической эффективности терапии группой экспертов (зона совместной ответственности);
- Составление отчета о проведении пилотного проекта, предоставляемого Министерству здравоохранения РФ, региональному органу, ответственному за закупку лекарственных средств, компании-производителю, иным заинтересованным сторонам (зона ответственности покупателя).

Разделение финансовых рисков пилотного проекта:

Компания-производитель и/или ее представитель:

- поставка лекарственного средства для каждого пациента в объемах, соответствующих числу случаев заболевания (потребности) в период проекта;
- оплата производится за законченный курс лечения только у пациентов, достигших ожидаемого клинического ответа по классификации DAS28;
- риски клинической неэффективности медицинской технологии разделяются между компанией-производителем и/или ее представителем и плательщиком. То есть, финансовые затраты на пациентов, не достигших клинического эффекта, не восполняются.

Держатель бюджета:

- закупка ЛС, исходя из потребности на курс терапии в объемах, соответствующих числу случаев заболевания в период проекта;
- оплата производится только за пациентов, достигших ожидаемого клинического результата в соответствии со схемой разделения рисков.

Результаты применения препарата Актемра у пациентов с РА и невозможностью применения БПВП.

Исходя из стоимости на 1 введение препарата Актемра 90 607,96 руб. условные (полные) затраты плательщика на лечение группы пациентов в 100 человек составят 54 364 776,00 руб. в первые 24 недели фармакотерапии. При использовании указанных схем разделения рисков лекарственного обеспечения (затраты на 2 из 6 введений несет поставщик) затраты плательщика снижаются на 18 121 592,00 руб. и составят 36 243 184,00 руб. на курс терапии на 100 пациентов, что дает возможность перераспределить высвободившиеся финансовые ресурсы. Далее, фармакотерапия по применяющейся схеме разделения рисков, проводится только в популяции пациентов, ответивших на терапию тоцилизумабом по показателю DAS28.

Ожидаемые результаты пилотного проекта:

- Повышение качества и доступности медицинской помощи, в т.ч. высокотехнологичной;
- Повышение эффективности лечения ревматоидного артрита;
- Снижение нагрузки на государственный бюджет в пилотных регионах в долгосрочной перспективе.

Таким образом, инновационная система закупок с применением схем РРЛО отвечают главному критерию – экономической эффективности приоритетных лекарственных препаратов. Благодаря этому дорогостоящие препараты становятся доступными тяжело больным, что имеет большое социальное значение (Таблица 39).

Таблица 39 - Характеристика составляющих системы управления рисками лекарственного обеспечения на основе разделения рисков закупок при лекарственном обеспечении населения (РРЛО)

Участники	Функции	Инструменты реализации	Показатели эффективности
Государство в лице держателя бюджета	Закупка лекарственного препарата. Заключение договора, формирование условий договора.	Предоставление права проведения проекта компании-производителю, Предоставление гарантий оплаты медицинской технологии, Обеспечение непрерывности закупки Контроль за реализацией проектов РРЛО Формирование и совершенствование нормативной базы в части РРЛО.	Снижение рисков клинической неэффективности инновационной медицинской технологии Снижение экономических рисков применения инновационной медицинской технологии
Компания-производитель и/или ее представитель	Поставка лекарственного препарата	Предоставление гарантий поставки лекарственного препарата, контроль за реализацией проекта	Быстрый доступ инновационной медицинской технологии на рынок, получение фиксированной прибыли, снижение финансовых затрат на продвижение препарата
Технический исполнитель	Контроль реализации проекта	Разработка дизайна проекта, административные функции, составление и предоставление отчета о проекте заинтересованным сторонам.	Финансовая эффективность операционной деятельности компании

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 5

Проанализированы существующие принципы функционирования инновационной системы закупок лекарственных средств в рамках государственных программ лекарственного обеспечения населения. Определены механизмы их реализации. Рассмотрены принципы ценового регулирования лекарственного обеспечения населения как в Российской Федерации, так и зарубежных странах. Установлено, что в существующей практике снижение

финансовых затрат на лекарственное обеспечение населения достигается с использованием механизмов ценообразования и софинансирования.

Одним их эффективных механизмов снижения финансовых затрат является один из подходов софинансирования - разделение финансовых рисков лекарственного обеспечения в рамках которого плательщик компенсирует только определенную часть затрат за поставленную продукцию, таким образом разделяя риски клинической неэффективности применяемой медицинской технологии. Договорные отношения в ходе реализации подобных проектов определяют конкретные условия и сроки возмещения затрат производителя лекарственных средств, объемы закупаемых препаратов, временной горизонт проекта и др.

Предложен подход к внедрению инновационных контрактов, основанный на разделении рисков разделения экономических рисков при использовании инновационных лекарственных средств.

Отработан состав участников проекта, предложены процедуры их взаимодействия, этапность мероприятий, описаны технические моменты реализации, риски участников. Установлены требования к закупаемым лекарственным средствам, этические аспекты, показатели эффективности.

Построена и апробирована модель внедрения инновационных контрактов с применением принципов государственно-частного партнерства на примере пациентов с РА.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ЭКОНОМИЧЕСКИМИ РИСКАМИ РЕАЛИЗАЦИИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ПРОГРАММ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РФ (НА ПРИМЕРЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПОТРЕБНОСТИ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЯИЧНИКА)

6.1 Методический инструментарий управления экономическими рисками лекарственного обеспечения пациенток с раком яичников

Анализ и оценку эффективности, разработанной нами системы управления экономическими рисками лекарственного обеспечения проводили на примере взрослых пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичника и мутацией BRCA1/2, получающих поддерживающую таргетную терапию. Мероприятия по совершенствованию лекарственной помощи с учетом изучаемых рисков в рамках разработанной системы, в указанной популяции пациентов выполняли по следующему плану:

1. Проведение клинико-статистического анализа с определением прогноза заболеваемости и распространенности РЯ в РФ в целом и отдельных территориях;
2. Построение модели клинических исходов в зависимости от применяемой стратегии лекарственного лечения;
3. Клинико-экономический анализ лекарственной терапии в рассматриваемой популяции пациентов с использованием метода клинико-экономического анализа с расчетом показателя эффективного лечения в «пациенто-месяцах».
4. Разработка предложений по делегированию экономических и клинических рисков при внедрении таргетных инновационных лекарственных средств, которые применяются в указанной популяции больных.

6.2. Прогнозирование заболеваемости и распространенности рака яичников в Российской Федерации с выделением пациенток с мутацией в генах BRCA1/2. Моделирование клинических исходов/состояний у пациенток с мутацией в генах BRCA1/2 с элементами клинико-экономического анализа

Рак яичников представляется одной из самых актуальных проблем современной онкологии, что обусловлено отсутствием эффективных методов ранней диагностики заболевания (большинство пациенток имеют III и IV стадии при постановке диагноза: 38,8% и 20,1%, соответственно). В 2016 году рак яичников был выявлен у 13 463 женщин в Российской Федерации (занимает 3 место по распространенности в популяции больных онкогинекологическими заболеваниями, первая и вторая позиции - рак тела и шейки матки) [50]. Невысокая эффективность скрининговых программ выявления рака яичников на ранней стадии, злокачественность опухолевого процесса, высокая частота рецидивирования заболевания обуславливают высокую смертность в указанной популяции пациенток. В Российской Федерации рак яичников является причиной смерти чаще, чем другие онкогинекологические нозологические единицы (в 2015 г. смертность у больных с раком яичников составила 6 383 женщин, в 2018 г. – 6 379. Летальность на первом году после диагностирования заболевания в 2015 году - 2 962 больных, в 2018 году – 2 918 больных) [50].

Предрасположенность к развитию болезни, связанная с мутациями генов, обуславливает до 15% случаев заболеваний раком яичников. Если рассматривать всех больных с установленными наследственными формами, то 80 - 90% ассоциированы с мутациями *BRCA1/2* [230]. В ряде достоверных клинических исследований установлено, что объективная возможность развития болезни у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* достигает 60% [190].

Важным следует считать, что у пациенток с раком яичников и мутацией в генах *BRCA1/2* дебют заболевания развивается в более раннем возрасте, чем в общей популяции пациенток (в среднем, на 10 лет раньше). Однако, интересующие нас мутации могут определяться и в популяции больных старших возрастов.

Необходимо отметить, что около 40% пациенток с раком яичников и мутацией в генах *BRCA1/2* могут не иметь в семейном анамнезе носительниц данной мутации [186, 210, 254, 256].

Проведенное нами исследование, включавшее клинико-статистический анализ [107], обосновало необходимость реализации программ скрининга *BRCA* ассоциированного рака яичников, причем, скрининг следует проводить всем больным с раком яичников (в том числе тем, которые не имеют семейного анамнеза указанной мутации). Вышесказанное подтверждается результатами клинических исследований и реализуется в РФ в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» [67, 107].

Последние годы тестирование на наличие мутаций *BRCA1/2* проводилось с целью установления семейного анамнеза рака яичников и вероятности развития рассматриваемого подтипа заболевания у ближайших родственниц для диагностирования на ранних стадиях, последующего наблюдения или принятия превентивных мер. В то же время в случае выявления у пациентки/носительницы указанной мутации эффективная стратегия лечения отсутствовала.

Появление инновационных стратегий фармакотерапии РЯ с мутациями *BRCA1/2* кардинально изменило ситуацию. Фармакотерапия с использованием ингибиторов PARP, которые воздействуют на репарацию ДНК, связанную с мутациями в генах *BRCA*, дает возможность значительно увеличить клиническую эффективность проводимого лечения у пациенток с платиночувствительным рецидивом болезни за счет продолжительности ремиссии и снижения летальности [189, 235, 267]. Информация о наличии мутации в генах *BRCA* дает возможность персонафицировать проводимую терапию [226, 267].

В то же время на территории Российской Федерации все последние годы показатели заболеваемости и распространенности рака яичников (а также показатели летальности) характеризуются стабильно высокими значениями. Высокие финансовые затраты бюджета здравоохранения, иные ресурсы, необходимые для оказания медицинской и лекарственной помощи больным с

раком яичников, необходимо соотносить с прогнозным числом таковых пациентов. Следовательно, представляется приоритетным инициирование разработки клинико-статистической прогнозной модели значений заболеваемости/распространенности РЯ в РФ, с выделением популяции пациенток с *BRCA 1/2* мутациями, которые требуют использования схем лечения с применением инновационных лекарственных препаратов. Также представляется актуальным определить региональные особенности заболеваемости/распространенности рака яичников.

Цель исследования: Клинико-статистическое моделирование показателей распространенности/заболеваемости РЯ (в том числе – прогнозных значений) с выделением популяции пациентов с *BRCA1/2* мутациями в РФ в целом и отдельных территориях.

Методы исследования:

Первоначально в рамках нашего исследования были проанализированы и сгруппированы такие эпидемиологические характеристики больных с раком яичников, как: количество пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом, количество пациентов с зарегистрированным злокачественным новообразованием (без учтенных посмертно), общая смертность, смертность в 1-й год после постановки диагноза, количество больных с 1, 2, 3 и 4 стадиями заболевания от количества пациентов с вновь выявленным раком яичников. Построенная клинико-статистическая модель базировалась как на статистических и эпидемиологических данных, так и на результатах клинических исследований, которые определяют течение болезни, вероятности наступления одного из клинических состояний в общей популяции и подгруппе больных с мутацией в генах *BRCA1/2*.

Популяционные группы:

В ходе выполнения нашего исследования анализировали популяцию женщин 18 лет+ с установленным диагнозом рак яичников. Рассматриваемая популяция была разделена нами на подгруппы в зависимости от стадийности заболевания, отдельно рассматривали популяцию пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2*.

Клинико-статистическая модель:

Наше клинико-статистическое исследование, целью которого являлось прогнозирование показателей заболеваемости и распространенности рака яичников с выделением подгруппы пациенток с *BRCA* ассоциированным заболеванием, предусматривало использование методических подходов к моделированию динамики «потока пациентов». Вероятности переходов внутри клинических состояний методически согласованы с моделью Маркова. При проведении расчетов основывались на временной динамике эпидемиологических и статистических значений популяции пациенток *BRCA* ассоциированным раком яичников, предполагаемые клинические исходы (как положительные, так и негативные), вероятность возникновения таковых исходов. На первом этапе этап строили прогнозную модель заболеваемости и распространенности РЯ на территории РФ. Далее устанавливали вероятностное деление больных с учетом стадийности заболевания в отдельных территориях Российской Федерации. Реализация модели динамики «потока пациентов» предполагала использование в качестве базиса официальных статистических и клинических данных, клинических рекомендаций, экспертных оценок [225, 226]. Полагали, что популяция больных с *BRCA* ассоциированным раком яичника от общего числа пациентов с РЯ составляет 15%. Учитывая потребность в использовании олапариба, полагали, что он назначается у больных с платиночувствительным рецидивом заболевания, частота возникновения которого составляла 64% в рамках построенной нами модели.

Клинико-экономический анализ.

В рамках проведения клинико-экономического анализа использовали предполагаемую модель больной с распространенными стадиями рака яичников и лабораторно подтвержденным статусом *BRCA*, которая начинает лечение олапарибом спустя 2 месяца после окончания лечения химиотерапией. При построении нашей модели, основывались на рассмотренных выше клинических работах [225, 226]. В ходе моделирования учитывали вероятность наступления позитивных и негативных клинических исходов, и состояний, которые характеризуют анализируемую популяцию пациентов с мутациями в генах

BRCA1/2: ремиссия и прогрессирование болезни. Переход пациенток в условное клиническое состояние «смерть» на фоне проводимого лечения не рассматривали.

Анализ эффективности. Как показатель клинической эффективности при проведении нашего исследования использовали значение «продолжительность пребывания больных в состоянии «ремиссия»» с учетом выбранной стратегии лечения.

Анализ затрат. В ходе расчетов учитывали только прямые затраты на использование препарата олапариба. Остальные расходы системы здравоохранения, такие как: хирургическое лечение, химиотерапия, купирование нежелательных явлений не учитывали, предполагая их сопоставимыми в рассматриваемых группах пациентов.

Анализ «Эффективного лечения в «пациенто-месяцах».

Формула указанного показателя приведена в разделе 4.7. настоящего диссертационного исследования.

Временной горизонт нашей работы соответствовал клиническим данным, положенным в основу модели (Рисунок 10.).



Рисунок 10 - Временной горизонт исследования с учетом используемых стратегий ведения пациентов с РЯ и мутацией *BRCA 1/2*

На первом этапе нашей работы, который проводился в 2014 году, строили прогнозную клинико-статистическую модель показателей заболеваемости и распространенности РЯ в РФ на период до 2019 года.

Число вновь выявленных больных РЯ в период с 2004 по 2014 гг. увеличилось с 12 082 до 13634. Определено, что ежегодный прирост показателя заболеваемости

составлял 0,86%, однако, в последние три года (с 2012 по 2014 гг.) выявление пациенток с указанными злокачественными новообразованиями находится на уровне 12 900 – 13 200 и не имеет тенденций к значительному росту. В тоже время распространенность увеличивается на 3,58% в год. При этом у 60,9% пациенток с впервые выявленным РЯ диагностируется III и IV стадии заболевания. Как уже говорилось выше, одногодичная летальность на первом году после установления диагноза составляет 23%, общая летальность достигает 6,3%.

Если принять прирост по показателю распространенности заболевания на ближайшие годы постоянным и равным 3,58% в год, то количество пациенток с РЯ, состоящих на учете в онкологических учреждениях, составит: в 2016 году - 110 307 человек, а к 2019 году – 122 583 человек. В то время как показатель распространенности растет значительными темпами, прогнозируемая заболеваемость в 2016 году не превысит 13 200 человек. Существенных изменений данного показателя не стоит ожидать и к 2019 году (Таблица 40.1 и 40.2).

Таблица 40.1 - Динамика показателей распространенности и заболеваемости населения РФ раком яичника

Показатель	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Распространенность РЯ	80908	83827	86319	89505	92200	94304
Заболеваемость РЯ	12609	12761	12843	13093	12960	12935

Таблица 40.2 – Прогнозирование показателей распространенности и заболеваемости населения РФ раком яичника

Показатель	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Распространенность РЯ	97476	102814	106494	110307	114256	118346	122583
Заболеваемость РЯ	13262	13634	12900/ 13200	12900/ 13200	12900/ 13200	12900/ 13200	12900/ 13200

Следующий этап работы был инициирован нами в 2016 году. На основании анализа статистических отчетов [50,51,52] выявлено, что количество больных раком яичников, которые находятся на специализированном учете в

онкологических учреждениях Российской Федерации в 2016 году составило 108 188 человек, количество пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО 12 595 человек, зарегистрировано ЗНО 13 463 пациенток. Важным следует считать, что у 26,3% пациенток, с впервые установленным диагнозом рак яичника, была первая стадия опухолевого процесса, у 12,0% больных – вторая, у 38,8% и 20,1% - III и IV стадии, соответственно (у 2,8% больных стадийность не установлена). Значение общей летальности году достигало 5,9%, летальность на первом году после установления диагноза – 22,0%. Совокупное количество пациентов, находящихся на специализированном учете в онкологических учреждениях, в 2016 году составило 73,3 на сто тыс. населения РФ. Указанные значения для федеральных округов варьировали: в ЦФО - 79,9 на сто тыс., в СКФО – 44,8 на сто тыс., ДФО – 61,6 на сто тыс. (Таблица 41).

Таблица 41 - Сведения о контингенте больных со злокачественными новообразованиями яичников в РФ с учетом районирования по федеральным округам (2016 г.)

РОССИЯ, ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ (ФО)	Зарегист- рировано ЗНО	на 100 тыс. населения	из них					Летальный случай на 1 году с момента установле- ния диагноза
			имели стадию заболевания, %					
			I	II	III	IV	не уста- новлена	
РОССИЯ	13463	73,3	26,3	12,0	38,8	20,1	2,8	22,0
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФО	3622	79,9	25,4	10,7	40,4	20,6	2,7	21,0
СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФО	1426	77,1	25,7	13,6	36,8	20,0	3,9	21,7
ЮЖНЫЙ ФО	1481	80,2	23,2	16,1	38,6	19,0	3,0	21,1
СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФО	643	44,8	22,6	12,6	38,7	21,8	4,4	22,0
ПРИВОЛЖСКИЙ ФО	2857	77,3	28,8	11,3	38,4	19,3	2,2	23,9
УРАЛЬСКИЙ ФО	1222	70,4	27,3	11,0	39,5	18,3	3,8	20,7
СИБИРСКИЙ ФО	1902	69,4	26,8	12,0	37,9	19,8	3,5	22,6
ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ФО	507	61,7	26,8	11,4	34,9	25,6	1,2	22,2

Далее вычисляли абсолютные значения заболеваемости в популяции больных с РЯ в ФО с разбивкой по стадиям болезни. Абсолютное число пациентов с РЯ выше в ЦФО (920 с ранними, 2 597 – с распространенным стадиями заболевания), наименьшее абсолютное количество пациентов – в Дальневосточном федеральном округе (136 – с ранним, 365 – с распространенным) (Таблица 42).

Таблица 42 – Показатели заболеваемости раком яичников с учетом стадийности заболевания в РФ в федеральных округах (2016 г.)

РОССИЯ, ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ (ФО)	Стадия заболевания (чел.)			
	I	II	III	IV
РОССИЯ	3541	1616	5224	2706
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФО	920	388	1463	746
СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФО	366	194	525	285
ЮЖНЫЙ ФО	344	238	572	281
СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФО	145	81	249	140
ПРИВОЛЖСКИЙ ФО	823	323	1097	551
УРАЛЬСКИЙ ФО	334	134	483	224
СИБИРСКИЙ ФО	510	228	721	377
ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ФО	136	58	177	130

При расчете количества пациентов с *BRCA1/2* ассоциированным РЯ, которые нуждаются в проведении таргетной терапии установлено, что количество больных, нуждающихся в олапарибе, составляет 916 больных на территории Российской Федерации. С учетом территориальной потребности потребность составит: в ЦФО 249 пациентов, ЮФО – 105 пациентов, ДФО – 35 пациентов (Таблица 43). Количество пациенток с РЯ с разбивкой по стадиям опухолевого процесса представлено в таблицах (Таблицы 41, 42).

На следующем этапе нашей работы строили модель вероятных клинических состояний в отдельных территориальных единицах – условном федеральном округе и условном субъекте Российской Федерации, при этом учитывали, что стадийность заболевания, клинические состояния соответствовали усредненным

Таблица 43 – Популяция пациентов с раком яичников с учетом стадийности заболевания (с выделением группы больных с мутациями BRCA1/2)

РОССИЯ, ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ(ФО)	Ранние стадии РЯ	Распростра- ненные стадии РЯ	Распространен- ные стадии РЯ с мутациями в генах BRCA1/2	Распространен- ные стадии РЯ с мутациями в генах BRCA1/2 (Подгруппа для проведения таргетной терапии)	Носительни- цы мутаций BRCA ½ (Родственницы I–II степени родства)
РОССИЯ	3541	9545	1432	931	3572
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФО	920	2597	390	249	963
СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФО	366	1004	151	98	374
ЮЖНЫЙ ФО	344	1091	164	105	396
СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФО	145	470	71	46	170
ПРИВОЛЖСКИЙ ФО	823	1971	296	189	756
УРАЛЬСКИЙ ФО	334	841	126	82	319
СИБИРСКИЙ ФО	510	1326	199	127	500
ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ФО	136	365	55	36	137

общероссийским. При моделировании предполагали уровень заболеваемости раком яичников в условном федеральном округе 1000 случаев, в условном субъекте федерации – 150 случаев (Таблица 44).

Таблица 44 – Показатели заболеваемости раком яичников с учетом стадийности заболевания на примере условных ФО и субъекта РФ

Территория	Из них имели стадию заболевания					
	I	II	III	IV	Ранние стадии РЯ	Распростра- ненные стадии РЯ
Федеральный Округ (на 1000 больных)	263	120	388	201	263	709
Регион (на 150 больных)	39,45	18	58,2	30,15	39,45	106,35

В соответствии с концепцией нашей работы также выделяли популяцию больных, нуждающихся в таргетных препаратах, после чего определяли вероятностное распределение по клиническим состояниям в рамках двух рассматриваемых стратегий:

1. Лечение химиотерапией пациентов, которые чувствительны к препаратам платины;
2. Лечение пациентов, которые чувствительны к препаратам платины, химиотерапией с адьювантным применением олапариба.

Полученные нами результаты сопоставимы с расчетами, сделанными нами на предыдущих этапах исследования.

В ходе установления вероятностной клинической эффективности рассматриваемых стратегий ведения пациентов с *BRCA1/2* РЯ, рассчитывали время пребывания условного больного в клиническом состоянии «ремиссия» с учетом проводимого лечения. В основной группе пациентов клиническая эффективность с учетом значения показателя ВБП при использовании стратегии лечения платиносодержащей химиотерапией и последующая фармакотерапия олапарибом – 11,2 месяца, в лечении с использованием платиносодержащей химиотерапией и плацебо ВБП не превышала 4,3 мес. (точкой отсчета ВБП считали момент инициации терапии олапарибом или плацебо, временной горизонт нашего исследования не учитывал время лечения химиотерапией). Таким образом, временной горизонт в ходе выполнения расчетов при использовании первой стратегии в лечении рецидивирования РЯ - 17,7 мес. (больная получает 6 циклов химиотерапии 1 раз в 3 недели продолжительностью 4,5 мес., через 2 месяца по окончании химиотерапии назначают олапариб в дозировке 800 мг/сутки до рецидивирования заболевания. Вторая стратегия предусматривала использование химиотерапии в течение 4,5 месяцев. В соответствии информацией из клинического исследования Study 19, 2 месяца спустя окончания лечения химиотерапией больные получали плацебо, прогрессирование заболевания у этих пациентов происходил через 4,3 месяца. Временной горизонт до рецидивирования заболевания составил 10,3 мес.

Учитывая вышесказанное, число пациентов с мутациями *BRCA1/2* и раком яичников, нуждающиеся в использовании препарата олапариб в условном ФО составит 68 человек, в субъекте федерации - 10 человек (Таблица 45).

Таблица 45 - Популяция больных с раком яичников (группы больных) с мутациями в генах BRCA1/2

Популяция пациентов с раком яичников	ФО (на 1000 пациентов)	Регион (на100 пациентов)
Распространенные стадии РЯ с мутациями в генах BRCA1/2 (Подгруппа для проведения таргетной терапии)	68	10
Носительницы мутаций BRCA ½ (Родственницы I–II степени родства)	265	39

При моделировании клинических исходов определено, что в условном ФО при использовании 1-й стратегии (химиотерапия + таргетная терапия) у всех нуждающихся пациентов, совокупное количество месяцев в условном клиническом состоянии «здоровье» (выживаемость без прогрессирования) составит 1 204,73 мес. При использовании второй стратегии – 735,09 мес. Схожие значения при проведении расчетов наблюдаются и на уровне условного субъекта федерации (Таблица 46).

Таблица 46 – Количество месяцев нахождения в условном клиническом состоянии «здоровье» у больных РЯ с мутациями в генах BRCA1/2 при использовании рассматриваемых стратегий лечения

Количество месяцев нахождения в условном клиническом состоянии «здоровье» (Выживаемость без прогрессирования)	ФО (на 1000 пациентов)	Регион (на100 пациентов)
Стратегия 1. Лечение химиотерапией	294	44
Стратегия 1. Лечение химиотерапией + олапариб	762	114

Определение показателя эффективного лечения в «пациенто-месяцах»

На данном этапе работы мы определяли разработанный нами показатель эффективного лечения в «пациенто-месяцах».

Определено, что финансовые расходы системы здравоохранения на применение препарата олапариб (из расчета на одного пациента) не превысят 5 040 000,00 рублей (450 000 руб. за упаковку препарата в течение 11,2 мес.). В то же время следует учитывать, что вероятностная продолжительность ответа на терапию (эффективного лечения) составит – 17,7 месяца.

Учитываемое количество больных в месяц – 1 пациент (данный показатель может изменяться и демонстрирует потребность держателя бюджета системы здравоохранения; расчеты на 1 больного проводились нами для повышения репрезентативности модели).

Проведем расчеты для олапариба:

Прямые затраты с учетом эффективного лечения в «пациенто-месяцах»:

- Прогнозируемые финансовые затраты с учетом рассматриваемого показателя = 5 400 000,00 руб./ нахождение модели пациента в условном клиническом состоянии здоровье (выживаемость без прогрессирования) - 17,7 месяца = 305 084,75 рублей (Таблица 47).

Таблица 47 - Финансовые расходы системы здравоохранения и показатель эффективного лечения в «пациенто-месяцах» на ведение пациента с раком яичников и мутацией BRCA1/2

Стратегия	Стоимость уп., (руб.)	Затраты на 1 мес. фармакотерапии	Кол-во месяцев в клиническом состоянии «здоровье»	Показатель эффективного лечения в «пациенто-месяцах»
Олапариб	450 000,00	482 142,86	17,7	305 084,75

Проведенные расчеты демонстрируют, что показатель стоимости лечения одного месяца с учетом эффективности проводимой фармакотерапии составит 305 084,75 рублей.

Обобщая результаты нашего исследования, включающие клинико-статистический анализ и элементы фармакоэкономического анализа, можно сделать вывод, что разработанные и использованные нами методики позволяют спрогнозировать число пациентов с РЯ, выделяя одновременно стадийность болезни и группу пациентов с BRCA1/2 мутациями. Полученные данные дают возможность планировать объемы лекарственной помощи для группы больных как в территориальных единицах, так и в Российской Федерации в целом. Выявлено, что при сопоставимых значениях распространенности РЯ в федеральных территориях, обнаруживаются отличия в абсолютном числе пациентов. Например,

в Северо-Западном и Приволжском ФО распространенность РЯ практически идентична – 77,1 и 77,3 на 100 тыс. населения, соответственно. Однако, необходимо учитывать абсолютное число пациентов, так, например, в Приволжском ФО указанный показатель отличается в два раза (823 против 366). Схожие данные можно наблюдать и в абсолютном числе носительниц *BRCA* ½ мутаций.

Анализ полученных данных делает очевидным отличия в расходах системы здравоохранения на лечение пациентов с раком яичников в отдельных территориях РФ. Наибольшая распространенность наблюдается в Центральном федеральном округе, а меньше всего больных – в дальневосточном федеральном округе, соответственно, мы можем говорить различиях при планировании бюджетов на лечение указанной популяции пациентов в этих ФО. Однако, следует учитывать не только совокупное количество пациентов, но и выделять подгруппу пациентов с мутациями *BRCA1/2*, которые нуждаются в специализированной медицинской и лекарственной помощи, определяющей объем планируемых финансовых затрат. Важным следует считать, что планируемые финансовые затраты должны соотноситься с клинической эффективностью применяемых медицинских технологий. Стратегия с использованием таргетной терапии значительно улучшает безрецидивную выживаемость пациенток, увеличивая продолжительность лечения. С учетом вероятностного характера нашей модели, различия в эффективности сравниваемых стратегий составляют 7,4 месяца, то есть время пребывания больной в условном клиническом состоянии «здоровье» в полтора раза дольше.

В соответствии с принятой практикой планирования расходов на медицинскую и лекарственную помощь, важно понимать, что плательщику необходимы данные о расходах на фармакотерапию модели пациента в рамках имеющегося бюджета. Результаты проведенного нами фрагментарного клинико-экономического анализа демонстрируют приемлемые затраты на дорогостоящую таргетную терапию с учетом значений ее эффективности. Важным следует считать, что олапариб является инновационной медицинской технологией, клиническая эффективность которой была выявлена доказана в ряде достоверных

международных исследований. Так, в клиническом исследовании Study 19, использование таргетной терапии дало возможность отложить инициацию последующего курса химиотерапии на 6,4 месяца. Таким образом, больные (нуждающиеся, но не пролеченные олапарибом) потенциально могут потребовать увеличения финансовых и иных затрат, в том числе на стационар/дневной стационар, последующие линии химиотерапии, лабораторное сопровождение, дополнительное лекарственное обеспечение. Значительные затраты на стратегию с применением инновационных медицинских технологий, в рассматриваемом нами случае, представляются меньшими в сравнении со стратегией без применения олапариба.

Оценка эффективности использования методики «потока пациентов» (научного медико-статистического моделирования тренда числа больных в целевых клинических группах) на примере неинфекционных заболеваний.

С 2015 года нами на ежегодной основе проводился анализ соответствия построенной нами прогнозной модели показателей заболеваемости и распространенности РЯ фактическим значениям. Данные официальной статистики и результаты моделирования представлены в таблице (Таблица 48).

Таблица 48 – Официальная статистика и прогнозные данные по показателям распространенности и заболеваемости РЯ в РФ на период до 2019 года

Показатель	Год				
	2015	2016	2017	2018	2019
Распространенность РЯ (данные официальной статистики*)	106494	110307	114256	118346	122583
Прогнозные значения распространенности РЯ**	105298	108188	109361	111915	115 556
Заболеваемость РЯ (данные официальной статистики)	12900/ 13200	12900/ 13200	12900/ 13200	12900/ 13200	12900/ 13200
Прогнозные значения заболеваемости РЯ**	12663	12595	12976	12555	12466

* - Состояние онкологической помощи населению России в 2011-2019 гг. // М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России.

** - Ряженов, В.В. Прогнозирование показателей заболеваемости раком яичников (РЯ) с мутацией в генах BRCA1/2 / В.В. Ряженов, С.Г. Горохова, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди // Онкогинекология. - 2016. № 1. - С. 24-30.

Как видно из представленных данных, разработанная нами в 2015 году клинико-статистическая модель обладает высоким уровнем прогностической точности. Так, отклонение рассчитанных нами значений от фактических по показателю «распространенность» составляет: в 2016 году – 1,5%, 2019 году – 6%. Отклонение рассчитанного нами диапазона значений от фактических по показателю «заболеваемость»: в 2015 году – 2%, в 2019 году – 3,5%.

6.3. Клинико-экономический анализ лекарственной терапии в популяции пациенток с РЯ с использованием показателя эффективного лечения в «пациенто-месяцах»

Нами была проведена клинико-экономическая оценка применения препарата олапариб в качестве поддерживающей терапии у женщин с платиночувствительным рецидивом рака яичников и мутациями в генах *BRCA* в сравнении с использованием плацебо. В настоящей части исследования нами предполагалось провести сравнительную оценку олапариба и бевацизумаба, как медицинской технологии, наиболее часто применяемой в рассматриваемой популяции пациентов. С целью разработки дизайна нашей работы осуществлялся информационный поиск в библиографических базах данных (PubMed, Cochrane, Clinical Trials.gov, интернет и т.д.). Анализировали иностранные и российские клинические рекомендации, клинические исследования, посвященные текущим практикам лечения пациентов с *BRCA* ассоциированным раком яичников, чувствительным к препаратам платины. Анализировали массив информации, касающийся течения болезни, клиническим исходам заболевания для установления вероятностной динамики перехода пациента внутри клинических состояний [223].

В указанном исследовании оценивали клиническую эффективность таргетной терапии у больных с рецидивом рака яичников с установленной чувствительностью к лечению препаратами платины. В ходе клинико-экономического моделирования основывались также на ряде клинических рекомендаций, эпидемиологии заболевания, мнениях экспертов.

В работе, положенной нами в основу модели, рассматриваются результаты клинического исследования второй фазы по оценке использования олапариба как препарата поддерживающей терапии у пациенток с рецидивом рака яичников с высокой степенью злокачественности опухолевого процесса (также в дизайн данной работы предусматривал анализ подгруппы пациентов с *BRCA* ассоциированным заболеванием), которые чувствительны к лечению химиотерапией с использованием препаратов платины. Параметрами включения в данное клиническое исследование являлись: прохождение двух и более курсов лечения химиотерапией с использованием препаратов платины; в ходе лечения химиотерапией фиксировался частичный или объективный ответ по критериям (RECIST) или международной группы по лечению злокачественных новообразований в гинекологии. Далее, 265 пациенток с раком яичников, закончивших лечение химиотерапией, были распределены в две группы: 136 пациенток в группу лечения олапарибом (800 мг/сут.), 129 пациенток в группу контроля (применения плацебо). Основным показателем клинической эффективности лечения стала выживаемость без прогрессирования заболевания. Другими точками эффективности были: «общая выживаемость», «контроль заболевания», «качество жизни пациентов», «безопасность проводимого лечения». В ходе проведения исследования определено, что в группе пациенток, получавших олапариб после курса химиотерапии, была достигнута запланированная первичная конечная точка, значение показателя «выживаемость без прогрессирования заболевания» было выше в сравнении с группой контроля. Медианное значение выживаемости без прогрессирования достигало 11,2 месяца для группы олапариба, в контрольной, не превышая 4,3 мес. (различия - 6,9 месяцев) [225]. Использование таргетного препарата дает возможность уменьшить риск прогрессирования болезни в рассматриваемой популяции на 82% [225]. Ретроспективный анализ в подгруппе пациентов с *BRCA* ассоциированным раком яичников продемонстрировал, что значимая клиническая эффективность таргетной терапии олапарибом присутствовала у пациенток с мутацией *BRCA1/2* (n=136, 51%) [225].

Важным следует считать, что фармакотерапия олапарибом назначается в течение 8 недель по окончании лечения химиотерапией. Отправной точкой при анализе показателя «выживаемость без прогрессирования заболевания» являлось начало использования олапариба в качестве поддерживающей терапии. С учетом совокупной продолжительности 6 циклов лечения химиотерапией (4,5 месяца), использование олапариба может отсрочить рецидив болезни до 17,7 месяца с момента инициации лечения спрорессировавшего заболевания.

Применение олапариба в целевой подгруппе пациентов с рассматриваемыми мутациями позволяет отсрочить продолжение терапии: 1-й последующей линии химиотерапии на 9,4 месяца (15,6 мес. в сравнении с 6,2 мес. в группе плацебо), 2-й последующей линии химиотерапии - на 8,6 месяца (23,8 мес. в сравнении с 15,2 мес. в контрольной группе) [225]. Использование таргетной терапии сопровождалось оптимальными значениями показателя «общей выживаемости» (на 8,3 месяца) и снижением риска летальности на 48% (медиана общей выживаемости на фоне использования олапариба 34,9 мес., в группе плацебо 26,6 мес.) [262].

Благоприятные показатели клинической эффективности и безопасности рассматриваемого таргетного препарата дают возможность его использования в целевой популяции до возникновения рецидива болезни. В то же время в некоторых случаях у пациентов с BRCA ассоциированным заболеванием наблюдались нежелательные явления: рвота и тошнота, астения, расстройства пищеварения и анемический синдром, носившие слабый или умеренной характер (первая - вторая степень). Нежелательные явления 3 и 4 степеней при назначении олапариба по сравнению с группой контроля возникали реже: астенический синдром (7% против 2%), анемический синдром (5% против 2%), нейтропения (4% против 2%) и рвота (3% против 0%).

При моделировании в ходе нашего клинико-экономического исследования учитывали клиническую эффективность использования комбинации бевацизумаба, карбоплатина и гемцитабина у пациентов с рецидивом заболевания, чувствительных к лечению химиотерапией с использованием препаратов платины

при эпителиальном раке яичника и первичных злокачественных новообразованиях брюшины у больных, не получавших лечение бевацизумабом или иными ингибиторами VEGF. С учетом данных клинического исследования OCEANS на фоне использования бевацизумаба значение показателя «выживаемость без прогрессирования заболевания» достигает 12,4 месяца [183].

Клиническая эффективность. Как основной показатель клинической эффективности рассматриваемых стратегий ведения пациентов в нашей модели учитывали продолжительность пребывания условного пациента в клиническом состоянии «ремиссия заболевания».

Анализ финансовых затрат. Учитывали расходы системы здравоохранения на применение препаратов олапариб, бевацизумаб, затраты на обращение в медицинскую организацию по поводу заболевания на амбулаторном этапе оказания помощи (при назначении олапариба частота предоставления услуги один раз в мес.), стоимость лечения 1 случая заболевания в дневном стационаре (для бевацизумаба частота предоставления услуги один раз в три недели). Финансовые расходы на плановые хирургические вмешательства, лечение химиотерапией, фармакотерапию нежелательных явлений в расчетах не учитывали, считая их сопоставимыми в рассматриваемых группах пациентов (Таблица 49).

Для повышения репрезентативности данных, нами использован показатель эффективного лечения в «пациенто-месяцах». Формула расчета показателя указана в разделе 4.7 данного диссертационного исследования.

Анализ чувствительности результатов.

Для определения чувствительности полученных результатов к изменению параметров модели, моделировали изменение клинических исходов (количество месяцев в клиническом состоянии «ремиссия заболевания») с учетом изменения количества пациентов с *BRCA1/2* положительным раком яичников, принимающих препарат олапариб.

Таблица 49 - Финансовые затраты на медицинские технологии и продолжительность их применения в рамках построенной клинико-экономической модели

Медицинская технология	Стоимость упаковки/ услуги, руб.	Потребность	Курсовая потребность, на 1 пациента, руб.	Курсовая потребность, руб.	Продолж. эффективного лечения 1 пациента, мес.***
Олапариб капсулы по 50 мг №448 (112 x 4) 1 упаковка	410819,00	440 163,21 / 4 недели	4 929 828,00	73 947 420,00 (15 пациентов)	17,7
Бевацизумаб 400 мг (концентрация во флаконе 400 мг/16 мл) 1 флакон	61 537,00	184 611,00/ 3 недели	3 322 998,00	282 454 830,00 (85 пациентов)	12,4
1 обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями (их структурными подразделениями) ****	2 131,50	2 131,5/мес.	23 446,50	351 697,50	-
1 случай лечения в условиях дневных стационаров****	22 928,00	22 928,00/ 3 недели	412 704,00	35 079 840,00	-

**** - Постановление Правительства Российской Федерации от 19 декабря 2015 г. № 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год» (Москва)

Клинико-экономическая модель.

В соответствии с целью нашей работы и исследованиям, ставшими базовыми при моделировании, в рамках анализа влияния на бюджет нами рассчитывались затраты на ведение пациентов с *BRCA1/2* раком яичников при рецидиве болезни после первой линии лечения химиотерапией с применением препаратов платины. При построении клинико-экономической модели учитывали вероятность следующих клинических состояний: «ремиссия заболевания» и «прогрессирование

заболевания», которые наиболее характерны для рассматриваемой популяции пациенток с раком яичников и мутациями в генах *BRCA1/2*. Вероятность движения пациенток в клиническое состояние «смерть» не рассматривали.

В соответствии с рекомендациями к проведению анализа влияния на бюджет, новой внедряемой медицинской технологией принимали использование олапариба. С учетом того факта, что для рассматриваемой популяции больных в текущий момент другие таргетные препараты для лечения BRCA ассоциированного рака яичников отсутствуют, применяемой альтернативной стратегией нами было выбрано использование препарата бевацизумаб, отвечающее характеристикам высокой клинической эффективности при назначении в общей популяции больных без уточненного статуса наличия мутации *BRCA1/2*. Следует отметить, что до появления на рынке олапариба, бевацизумаб являлся единственным таргетным препаратом для лечения рака яичников. Моделировали два существующих клинических подхода к лечению больных раком яичников:

1. Тестирование пациентов на наличие мутаций *BRCA1/2* с последующим применением таргетной терапии (олапариб) у больных с установленной мутацией после окончания лечения химиотерапией (значение распространенности в нашей модели составляло 15%);
2. Неиспользование процедуры тестирования на наличие мутаций *BRCA1/2* и применение у всех пациенток с раком яичников бевацизумаба в сочетании с лечением химиотерапией и последующим его использованием в поддерживающем режиме.

Учитываемая нами эффективность сравниваемых медицинских технологий в целевой группе пациентов была равна эффективности в клинических исследованиях, которые стали базовыми для нашего исследования, и составила для бевацизумаба 12,4 месяца в клиническом состоянии «ремиссия» и 11,2 месяца в клиническом состоянии «ремиссия» для олапариба. При расчетах учитывали, что месяц был равен 30 дням. Следует отметить, что до появления на рынке олапариба, бевацизумаб являлся единственным таргетным препаратом для лечения рака

яичников. Моделировали два существующих клинических подхода к лечению больных раком яичников (Рисунок 11).

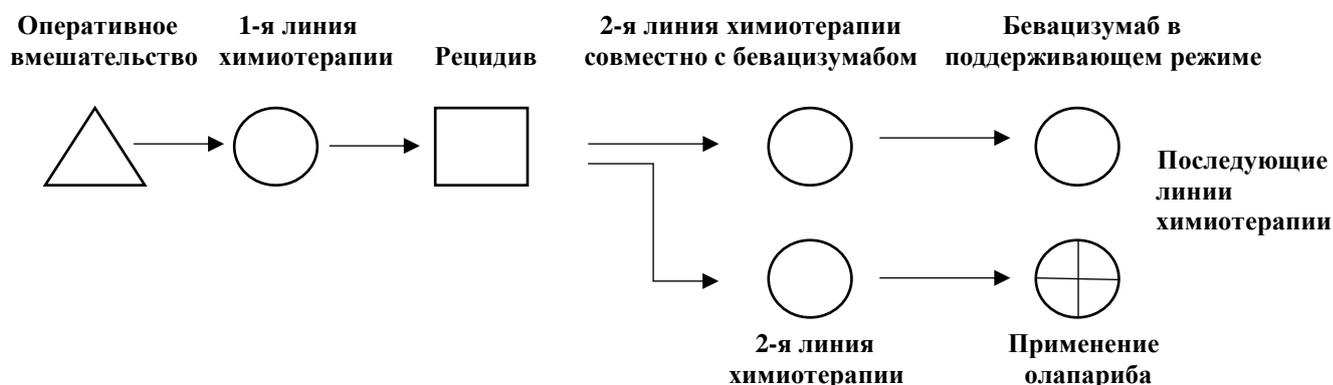


Рисунок 11 - Дизайн фармакоэкономической модели

Клинико-экономическая модель предусматривала, что больному с диагнозом рак яичников проводится циторедуктивная операция, через 14 дней применяется лечение химиотерапией с использованием препаратов платины. Первая линия химиотерапии продолжается 4,5 месяца (6 циклов по 21 дню). Полагали, что прогрессирование заболевания наступает у пациентов чувствительных к препаратам платины через 12 месяцев (усредненный временной горизонт до наступления рецидива заболевания является гипотетическим, мы его выбрали для удобства проведения расчетов. Тем не менее, указанное значение соответствует реальным временным значениям наступления клинического состояния «рецидив заболевания» для больных, чувствительных к платиносодержащей химиотерапии после проведенной циторедуктивной хирургической операции (установлено на основании экспертных оценок). Соответственно вышесказанному, первая стратегия подразумевала проведение 6 циклов химиотерапии общей продолжительностью 4,5 месяца. По завершению химиотерапии через 2 мес. больной начинал принимать препарат олапариб в дозе 800 мг/сутки до момента рецидива болезни.

Временной горизонт 1-й стратегии необходимо подразделить на две ее составляющие: 1-я - продолжительность пребывания в условном состоянии

«здоровье» от хирургического вмешательства до первого прогрессирования болезни (12 месяцев), 2-я – от времени начала лечения химиотерапией из-за первого случая рецидивирования болезни до прогрессирования заболевания на фоне приема олапариба (17,7 месяца). Вторая стратегия предусматривала, что больные с прогрессированием болезни получают лечение химиотерапией (схема химиотерапии соответствует) совместно с бевацизумабом в течение 4,5 месяца применяемой при первой стратегии), после чего бевацизумаб назначается один раз в три недели до рецидивирования болезни. Следовательно, в случае условного разделения стратегий, 1-я часть стратегии не меняется и равна таковой для олапариба, вторая не превысит 12,4 месяца (Рисунок 12).

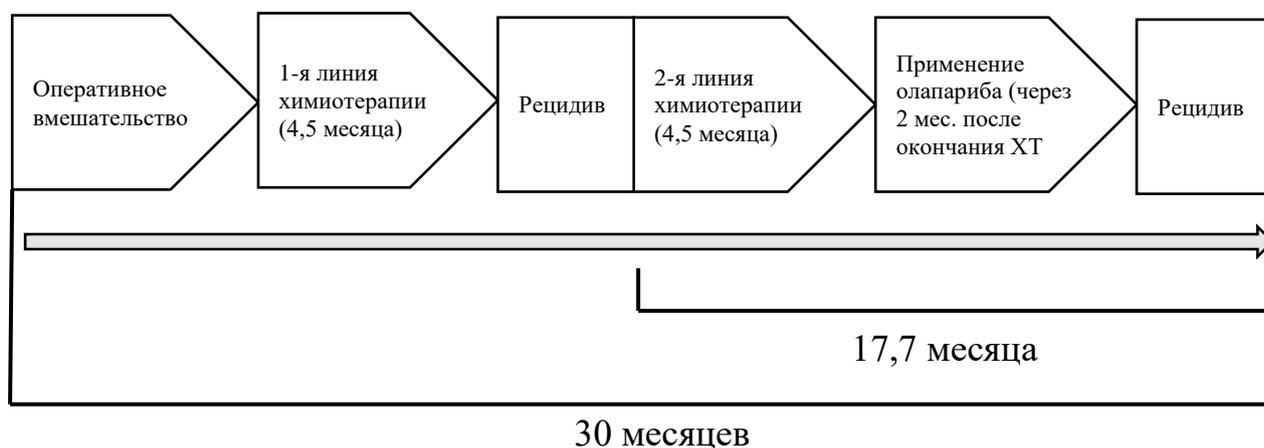


Рисунок 12- Стратегия ведения пациентов с РЯ и мутациями в генах *BRCA1/2* в рамках построенной модели

Результаты и выводы

В ходе определения финансовых затрат на рассматриваемые стратегии в рамках проведения анализа влияния на бюджет установлено, что общие затраты в группе из 100 больных в отсутствие проведения процедуры тестирования на мутации *BRCA1/2* и использование в рассматриваемой популяции бевацизумаба, составят 373 570 200,00 рублей. Процедура скрининга на мутации в генах *BRCA1/2* и применение у пациентов с выявленными мутациями (15 пациентов) олапариба, а оставшимся (85 пациентам) – бевацизумаба - 391 840 182,00 рублей.

Финансовые затраты на ведение больных с использованием стратегии, в рамках которой проводится определение наличия мутаций в генах *BRCA*, отличаются: в группе применения бевацизумаба (85 пациенток) - 317 534 670,00 рублей, в группе олапариба (15 пациенток) ожидаемо меньше, 74 305 512,00 рублей. Анализ структуры расходов системы здравоохранения выявил, что наибольшие расходы наблюдаются на внутривенное введение бевацизумаба – 412 704,00 руб. на 1 больного на курс терапии, при использовании олапариба per os (капсулы) – 32 446,5 рублей (соответственно в 17 раз ниже). Определение экономического бремени введения бевацизумаба в рассматриваемой группе из 85 больных выявило затраты в 35 079 840,00 рублей. В то же время, общая стоимость лечения 1 больного с применением моноклонального антитела - 3 735 702,00 рублей, ингибитора PARP выше - 4 953 700,80 рублей. Следует считать важным, что использование олапариба в рассматриваемой когорте пациентов (и пребывание условного больного в состоянии «ремиссия заболевания») клинически эффективнее, чем бевацизумаба и терапия продолжается дольше до рецидивирования болезни.

В связи с вышеописанным, моделирование проводилось с определением показателя эффективного лечения в «пациенто-месяцах»:

Стоимость фармакотерапии 1 больного в случае использования олапариба составляет 4 953 700,80 рублей, при назначении бевацизумаба 3 735 702,00 рублей;

Принимаемая в модели продолжительность клинически эффективной фармакотерапии одного больного 17,7 месяца для олапариба, 12,4 месяца - для бевацизумаба. Предполагаемое количество больных в месяц – по одному пациенту в каждой из сравниваемых групп (динамический показатель, который демонстрирует потребность в применении медицинской технологии и определен для удобства проведения расчетов).

Результаты для рассматриваемых конкурирующих технологий:

Стоимость эффективного лечения олапарибом в «пациенто-месяцах»:

- Планируемые финансовые затраты на фармакотерапию составляют 4 953 700,80 рублей, пребывание условного больного в клиническом

состоянии «ремиссия заболевания» / 17,7 месяца = 279 870,10 рублей (стоимость эффективного лечения в единицу времени (один месяц));

Стоимость эффективного лечения в «пациенто-месяцах» для бевацизумаба:

- Планируемые финансовые затраты на фармакотерапию составляют 3 735 702,00 рублей, пребывание условного больного в клиническом состоянии «ремиссия заболевания» / 12,4 месяца = 301 266,29 рублей (стоимость эффективного лечения в единицу времени (один месяц)), (Таблица 50).

Таблица 50 - Совокупные затраты на рассматриваемые в модели технологии, показатели эффективного лечения в «пациенто-месяцах»

Медицинская технология	Совокупные затраты на фармакотерапию, руб.	Затраты в группах в зависимости от применяемой медицинской технологии, руб.	Затраты на 1 пациента в зависимости от применяемой медицинской технологии, руб.	Эффективное лечение в «пациенто-месяцах»
Олапариб 15 пациентов	334 548 030,00	74 305 512	4 953 700,8	279 870,1
Бевацизумаб 85 пациентов		317 534 670	3 735 702	301 266, 3

В результате использования разработанного нами значения показателя определено, что затраты на один месяц эффективного лечения составят 279 870,10 рублей для олапариба и 301 266,29 рублей для бевацизумаба, (затраты на олапариб на 9% ниже). Проведенный нами анализ чувствительности полученных результатов с учетом изменения клинической эффективности сравниваемых медицинских технологий, подтвердил существенное улучшение клинических состояний в случае обязательной процедуры тестирования на *BRCA* мутации, по результатам которого назначался препарат олапариб. В частности, применение олапариба всем больным с лабораторно подтвержденной мутацией, увеличивает количество месяцев в состоянии «ремиссия заболевания» на 80 мес. (в группе из 100 человек, в том числе отрицательных на мутацию *BRCA*). В когорте из 15 больных с мутацией *BRCA1/2*

- назначение олапариба увеличивает данное значение со 180 до 262 месяцев (Таблица 51).

Таблица 51 - Анализ чувствительности полученных результатов к динамике улучшения клинических исходов (выраженное в месяцах в клиническом состоянии «ремиссия») при увеличении количества больных с мутациями в генах *BRCA1/2*, получающих лечение олапарибом

%	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Выживаемость без прогрессирования (мес.)	1202	1216	1224	1233	1241	1249	1251	1266	1274	1282

Полученные нами результаты, свидетельствуют об экономии ресурсов с учетом показателя эффективного лечения в «пациенто-месяцах» при назначении таргетной терапии. Следует учитывать, что мы в ходе моделирования не учитывали вероятные затраты держателя бюджета: повторное прогрессирование болезни при назначении бевацизумаба через 24 месяца после хирургического вмешательства (которое мы считали точкой отсчета нашего исследования), в то время как в группе олапариба – через 30 месяцев. Более того, олапариб представляет собой единственный представленный на рынке лекарственный препарат, клиническая эффективность которого подтверждена в ходе достоверного международного исследования у больных *BRCA* ассоциированным раком. У бевацизумаба отсутствуют показания к назначению у больных с подтвержденным мутагенным статусом *BRCA1/2*. В то же время, в реальной практике его использование обосновано в общей когорте больных. Соответственно, мы наблюдаем уменьшение прямых затрат на ведение больных раком яичников с мутациями *BRCA1/2* при использовании препарата олапариб с учетом клинической эффективности лечения. Согласно клиническим данным, применение олапариба дает возможность отложить во времени проведение последующей процедуры лечения химиотерапией на 9,4 месяца. В связи с вышеуказанным, лечение целевой популяции больных, которым не будет назначен олапариб, будет характеризоваться использованием дополнительных финансовых затрат, увеличивая расходы системы здравоохранения. Скрининг всех больных раком

яичников на наличие мутаций *BRCA1/2* и последующее применение таргетной терапии в подгруппе нуждающихся в ней пациентов, ассоциировано не только с положительной динамикой клинических исходов, но с оптимизацией финансовых расходов в рамках имеющегося бюджета.

6.4. Разделение экономических и клинических рисков при использовании инновационных лекарственных средств на примере пациенток

Разработка дизайна проекта проводилась в соответствии с методиками, описанными в предыдущей главе диссертационного исследования. Важным следует считать этапность реализации: анализ общих данных о препарате олапариб, данных о распространенности и заболеваемости, клинической эффективности в популяции взрослых пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичника и мутацией *BRCA1/2*, клинико-экономических характеристиках медицинской технологии.

Программа пилотного проекта

Пилотный проект по внедрению инновационной системы закупок (софинансированию лекарственного обеспечения) в здравоохранении с целью снижения финансовых затрат на социальные обязательства государства в части оказания гражданам лекарственной помощи (на примере монотерапии препаратом олапариб у пациенток с раком яичников и (наследственной) мутацией в генах *BRCA1/2*).

Цель пилотного проекта:

Пилотный проект разработан с целью совершенствования программ государственно-частного взаимодействия при одновременном увеличении социальной ответственности фармацевтических компаний-производителей с точки зрения компенсации части затрат бюджета здравоохранения на фармакотерапию выделенной популяции пациентов и разработки системы оценки медицинской технологии. Компенсационный пакет предусматривает предоставление на

безвозмездной основе препарата в количестве, необходимом для продолжения терапии нуждающимся пациентам, в соответствии с указанным в протоколе соглашением «30%/70%».

Реализация указанного проекта предусматривает сохранение конкурентных условий на фармацевтическом рынке: пилотный проект регламентирует компенсацию затрат для группы пациентов, не превышающей 0,05% от общей популяции больных в РФ, нуждающихся в проведении фармакотерапии.

Участники пилотного проекта:

Государственный сектор:

Региональные департаменты Министерства Здравоохранения
Российской Федерации пилотных регионов (Закупщик)

Лечебно-профилактические учреждения пилотных регионов
(определяются Закупщиком)

Держатель регистрационного удостоверения:

«АстраЗенека Россия»

Поставщик:

«АстраЗенека Россия» или его уполномоченный представитель;

Эксперты:

врачи-онкологи;

организаторы здравоохранения.

Технический исполнитель.

Реализация пилотного проекта

В рамках реализации данного проекта предусматривается применение схем софинансирования лекарственного обеспечения пациенток раком яичников и мутацией в генах BRCA1/2.

Целевая популяция: Взрослые пациентки с платиночувствительным рецидивом серозного эпителиального рака яичников, маточных труб или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с наличием герминальной (наследственной) мутации гена BRCA и/или соматической мутации гена BRCA.

Количество пациентов, участвующих в проекте: 100. (Число пациентов для отдельно взятого региона может варьировать и составлять от 5 пациентов и более).

Этические аспекты: в обязанности врача, участвующего в проекте, или лица, им назначенного, входит получение подписанного информированного согласия от каждого пациента, принимающего участие в проекте, после адекватного разъяснения целей, методов, ожидаемой пользы и потенциальных рисков от участия в проекте. Если пациент неправомочен либо неспособен дать законное согласие, то письменное согласие должно быть получено от законного представителя субъекта. В тех случаях, когда и пациент, и его/ее законный представитель не способны читать, на протяжении всего обсуждения информированного согласия должен присутствовать независимый свидетель. После того, как пациент и его представитель в устной форме выразят согласие на участие в проекте, свидетель ставит свою подпись на форме, тем самым, подтверждая, что содержащаяся в форме согласия информация была точно разъяснена и усвоена. Врач или его представитель также обязаны разъяснить, что пациенты имеют полное право отказаться от включения в проект, а также могут отказаться от участия в нем в любое время по любым причинам. Все пациенты, включая тех, которые уже начали лечение, должны быть проинформированы о новых сведениях по безопасности препарата, и все они должны дать согласие на продолжение участия в проекте. В свою очередь, пациенты, выразившие согласие на участие в проекте, обязуются соблюдать все предписания врача по назначенному им лечению.

Продолжительность проекта: до 1 года (до рецидивирования заболевания или до момента, пока лечащий врач-исследователь считает терапию «полезной»).

Этапы пилотного проекта:

- Определение текущей потребности в препарате олапариб в пилотном регионе;
- Заключение соглашения на проведение проекта в данном регионе между Держателем регистрационного удостоверения, Поставщиком, Держателем бюджета и Техническим исполнителем;

- Определение Держателем бюджета списка Лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), участвующих в проекте и предоставление его Держателю регистрационного удостоверения /его представителю.
- Заключение контракта между Держателем бюджета и Поставщиком о закупке препарата олапариб в необходимом количестве для утвержденного Держателем бюджета пациентов;
- Заключение соглашения между Держателем регистрационного удостоверения/его представителем и обозначенным Закупщиком ЛПУ о безвозмездной передаче препарата олапариб из расчета 30%/70%;
- Создание группы экспертов в области лечения РЯ для контроля применения препарата и оценки медицинской технологии, обучение медицинского персонала протоколу проекта (зона ответственности Технического исполнителя);
- Мониторинг надлежащего ведения протокола наблюдения и использования препарата, заполнения первичной и отчетной документации (зона ответственности Технического исполнителя);
- Оценка эффективности медицинской технологии по клиническим, экономическим, фармакоэкономическим критериям Техническим исполнителем;
- Составление отчета о проведении пилотного проекта, предоставляемого региональному органу, ответственному за закупку лекарственных средств, держателю регистрационного удостоверения /его представителю, другим заинтересованным лицам (Технический исполнитель).

Условия реализации пилотного проекта:

Со стороны компании-производителя и/или ее представителя:

- установление фиксированной цены на лекарственный препарат в рамках реализуемого проекта;

- своевременное предоставление лекарственного препарата в необходимых объемах (исключить поставку препарата единичным пациентам);

Со стороны государства (плательщика):

- предоставление медицинских услуг в рамках программ ОМС (или иных);
- компенсация доли затрат на лечение в рамках договора;

Со стороны технического исполнителя:

- оценка эффективности медицинской технологии по клиническим, экономическим и иным критериям.

Целевые показатели эффективности пилотного проекта:

В соответствии с клиническими данными, через 6 месяцев терапии наблюдалось снижение прогрессирования доли пациентов с положительным BRCA статусом до 30% в случае проведения терапии олапарибом. В рамках дальнейшего хода пилотного проекта по внедрению схем софинансирования лекарственного обеспечения населения РФ предполагается (с учетом указанного показателя клинической эффективности) использование процедуры 2 : 1 (при полной оплате держателем бюджета фармакотерапии двух пациентов с раком яичника и мутацией в генах BRCA препаратом олапариб, Держатель регистрационного удостоверения/его представитель предоставляет на безвозмездной основе количество препарата олапариб, достаточного на курс лечения (11,2 мес.) одного дополнительного пациента. Таким образом, снижение затрат бюджета на ведение рассматриваемой популяции пациентов снижается на 33,33%.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 6

Проведена оценка механизма функционирования разработанной системы управления экономическими рисками в сфере лекарственного обеспечения на примере пациенток с раком яичника.

Построена динамическая клинико-статистическая модель показателей заболеваемости и распространенности РЯ в РФ. Определено, что разработанная нами модель обладает высоким уровнем прогностической точности: отклонение рассчитанных значений от фактических по показателю «распространенность» составляет: в 2016 году – 1,5%, 2019 году – 6%. Отклонение рассчитанного диапазона значений от фактических по показателю «заболеваемость»: в 2015 году – 2%, в 2019 году – 3,5%. Установлено количество больных с РЯ и мутациями BRCA ½ как в целом в РФ, так и в отдельных территориях. Определено количество родственниц I-II степени родства, находящихся в группе риска развития заболевания.

В результате проведенного клинико-экономического анализа с применением разработанного нами показателя эффективного лечения в «пациенто-месяцах» определено, что затраты на один месяц эффективного лечения составят 279 870,10 рублей для таргетной терапии и 301 266,29 рублей для препарата бевацизумаб, (затраты на таргетную терапию на 9 % ниже).

Установлена целесообразность использования инновационных контрактов в ходе разделения рисков лекарственного обеспечения населения пациенток с раком яичников и мутацией *BRCA1/2*. Использование механизмов частно-государственного партнерства позволяет снизить как риски держателя бюджета, так и Держателя регистрационного удостоверения/его представителя, одновременно увеличивая доступность высокоэффективных таргетных препаратов для пациентов.

В результате использованных нами методических подходов обоснована значимость применения риск-ориентированного подхода на примере пациенток с раком яичников и мутацией *BRCA1/2*.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основании контент-анализа научных публикаций, нормативно-правовых актов определены трансформационные институциональные изменения, сформировавшие современную систему лекарственного обеспечения населения. Установлено, что существует комплекс факторов, формирующих систему рисков, оказывающих существенное негативное влияние на эффективность и качество лекарственного обеспечения населения страны, что в условиях недостаточной научной разработки обуславливает необходимость создания методологических основ формирования системы управления экономическими рисками при реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения.
2. На основе факторного анализа осуществлены идентификация и структурирование рисков реализации прав граждан на лекарственное обеспечение. Выделены экономические факторы риска, непосредственно влияющие на качество и доступность лекарственного обеспечения граждан РФ в рамках государственных программ. Также определены характеристики рискованных ситуаций, последствия реализации риска, мероприятия по снижению вероятности реализации риска.
3. По результатам проведения логико-семантического и гносеологического анализа дано определение термину «экономические риски лекарственного обеспечения населения».
4. На основе системного и процессного подходов сформирован инструментарий оценки и минимизации негативного влияния экономических рисков реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения, включающий оценку: потребности в лекарственных средствах, клинико-экономической целесообразности применения лекарственных средств, рисков при использовании инновационных медицинских технологий.

5. Научно обоснована архитектура системы управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения, позволяющая оптимизировать процессы планирования, потребления, рационального использования и распределения ресурсов в системе здравоохранения. Система включает три взаимосвязанных функциональных компонента, определяющих последовательность мероприятий: институциональный; верификации; операционный.
6. Сформирован методологический аппарат прогнозирования показателей заболеваемости и распространенности, а также планирования клинических исходов с использованием методов клинко-статистического анализа. Оценены преимущества метода динамики «потока пациентов» на примере социально-значимых заболеваний. Репрезентативность разработанного метода моделирования динамики «потока пациентов» подтверждена отклонением прогнозного значения заболеваемости раком молочной железы от фактического: с учетом 1-летнего временного горизонта в 2%, с учетом 4-х летнего временного горизонта - 2%, 9-летнего 0,1%. Для ХГС отклонение рассчитанных нами значений от фактических по показателю «заболеваемость» составляет: в первый год – 0,5%, второй – 0,2%, четвертый – 5%.
7. Подтверждена целесообразность использования инновационных методик клинко-экономической оценки в рамках «анализ влияния на бюджет»: показателя рациональности использования препарата (ПРИП), показателя экономической рациональности затрат предыдущих периодов (ПЭРП), показателя эффективности затрат (ПЭЗ), показателя эффективного лечения в «пациенто-месяцах», позволяющих комплексно оценивать эффективность применяемого лекарственного средства с учетом его стоимости, временного горизонта применения, полезности использования ресурсов здравоохранения, необходимости использования дополнительных медицинских технологий.

8. Разработан алгоритм взаимодействия субъектов фармацевтического рынка при делегировании клинических и экономических рисков в ходе внедрения инновационной системы закупок. Предложено распределение полномочий участвующих субъектов, определены аспекты, связанные с конкурентным законодательством при внедрении указанных проектов, клинические, экономические и этические параметры проекта.
9. Проведена оценка механизма функционирования разработанной системы управления экономическими рисками лекарственного обеспечения на примере пациенток с раком яичника. Обоснована значимость использования риск-ориентированного подхода при использовании дорогостоящих инновационных лекарственных средств в целевой популяции пациенток.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖНВЛП – жизненно – необходимые важнейшие лекарственные препараты

ЛП – лекарственный препарат для медицинского применения

ЛС – лекарственное средство

ОМС – обязательное медицинское страхование

РРЛО – разделение рисков лекарственного обеспечения

РФ – Российская Федерация

ВИА – Budget Impact Analysis (Анализ влияния на бюджет)

ЦП – цирроз печени

УВО – устойчивый вирусологический ответ

ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома

ХГС – хронический гепатит С

ПВТ – противовирусная терапия

ПП – постановление правительства

РЯ – рак яичников

НЯ – нежелательные явления

ОНЛП - обеспечение необходимыми лекарственными препаратами

ПГГ – программа государственных гарантий

ФО – федеральный округ

НОАК - «новые» пероральные антикоагулянты

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ЗНО – злокачественное новообразование

ФЗ – федеральный закон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абелинскайте, В.Э. Проблема влияния политической элиты на институциональную трансформацию: методологические основания модели / В.Э. Абелинскайте // Вестник Российского университета дружбы народов. - 2013, - № 4. - С.107-116.
2. Авдийский, В.И. Управление рисками как ключевой элемент обеспечения реализации риск-ориентированного подхода в деятельности хозяйствующих субъектов / В.И. Авдийский В. М., Безденежных, Е. Г. Катаева // Экономика. Налоги. Право. - 2017. – № 6. - С.6-15.
1. Авдийский, В.М. Теория и практика управления рисками организации: учебное пособие + Приложение. Дополнительные материалы. / В.И. Авдийский, В.М. Безденежных // М., - 2018. – 276.
2. Авксентьева, М.В. Разработка экономической модели лекарственного обеспечения населения / М. В. Авксентьева, В. В. Омеляновский, М.В. Сура// Центр оценки технологий в здравоохранении РАНХиГС при Президенте РФ. – 2014. – 29 с.
3. Айтян, Т.В. Сравнение систем лекарственного обеспечения в Европе и США. Уроки для России / Т.В. Айтян // Региональная экономика: теория и практика. - 2018. - Т. 16 - № 4. - С. 624 – 639.
4. Аметов, А.С. Роль и место препаратов сульфонилмочевины в современном управлении сахарным диабетом типа 2 / А.С. Аметов, Н.А. Черникова, О.А. Кнышенко // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т. 8. - № 1. - С. 40-48.
5. Андреева Е.И. О мерах по повышению эффективности государственных расходов на лекарственное обеспечение (в составе набора социальных услуг льготным категориям граждан) / Е.А.Андреева, Д.Г. Бычков, О.А. Феоктистова // Иннов: электронный научный журнал. - 2018. - №3(36). - URL: <http://www.innov.ru/science/economy/o-merakh-po-povyshenyueffektivnos-150318/>
6. Антропов, В.В. Финансирование здравоохранения: европейский опыт и российская практика / В.В. Антропов // Экономика. Налоги. Право. - 2019. – № 2. - С.115-126.
7. Астафьев, В.А. Прогнозирование заболеваемости болезнями разных классов населения, проживающего на территории прохождения Амуро-Якутской железнодорожной магистральной / В.А. Астафьев, Е.В. Анганова, Е.Д. Савилов, В.А. Астафьев, О.А.Ушкарева, Е.В. Анганова, Е.Д. Савилов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. - URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21760> (режим доступа: 28.10.2020).

8. Багирова, В.Л. Актуальность фармакоэкономических исследований для оптимизации рынка лекарственных препаратов / В.Л. Багирова, Н.А. Колганова, К.А. Раздобарин // Биомедицинский журнал MedLine.ru. – Апрель, 2005. – Том 6. – С. 500-507.
9. Баскакова, И.В. Оценка социально-экономических потерь от преждевременной смертности населения от ВИЧ-инфекции. / И.В.Баскакова, М.С. Баландина, И.Д.Тургель // Российские регионы в фокусе перемен. Сборник докладов XIII Международной конференции. – 2019. - 14(4). С.1341-1355.
10. Беданоква, М.Р. Мониторинг лиц, получающих льготное лекарственное обеспечение в республике Адыгея / М.Р. Беданоква, Бат Н.М. // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. - 2018. – Том 20. - № 1. - С.187-191.
11. Бектимиров, Т.А. Экономические приоритеты вакцинопрофилактики – опыт разных стран / Т.А. Бектимиров // Экономическая основа вакцинации: современные представления. – Январь-февраль, 2000. – № 1. (7).
12. Белоусова, Ю.Б. Оценка медицинских технологий. Рекомендации. / Ю.Б.Белоусова – М.: 2013. – 40 с.
13. Беляков, В. Д. Эпидемиология: Учебное пособие / В. Д. Беляков, Р. Х. Яфаев // М.: Медицина. - 1989. - 416 с.
14. Бражников, А.Ю. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: учебное пособие / А.Ю. Бражников, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2012. - 494 с.
15. Буданов, С.В. Генные технологии в создании лекарственных средств / С.В. Буданов, Н.Д. Бунятян, В.В. Ряженков // - М.: Вестник Росздравнадзора, - 2010. № 3. - С. 59-62.
16. Бунятян, Н.Д. Липосомальные формы лекарственных препаратов / Н.Д. Бунятян, Н.А. Оборотова, К.В. Костин, Е.В. Тазина, Х.С. Саядян, И.Б. Шилова., В.В. Ряженков, Л.В Корсун // М: Учебное пособие, - 2010. – 28 с.
17. Бунятян, Н. "Сиротские" препараты. Международный опыт в формировании рынка препаратов для лечения редких заболеваний / Н. Бунятян, Х. Саядян, С. Сергеев., В. Ряженков // Врач. 2008. № 9. С. 87-89.
18. Бунятян, Н. Стволовые клетки: проблемы контроля, безопасности, разработки и применения / Н. Бунятян, А. Яворский, В. Ряженков, Д. Утешев, Х. Саядян // М.: Врач, - 2009. № 6. - С. 2-5.
19. Бунятян, Н.Д. Фармакоэкономический анализ безопасности антигипертензивных средств Н.Д. Бунятян, Б.К. Романов, В.В. Ряженков, З.К. Яворская // Российский медицинский журнал, - 2008. - № 6. - С. 37-40.

20. Бунятян, Н.Д. Элементы международного опыта проведения регистрации лекарственных средств / З.С. Шпрах, А.Н. Яворский, В.В. Ряженков // Вестник Росздравнадзора, -2008. - № 2. - С. 50-52.
21. Бургасова, О.А. Анализ и прогнозирование заболеваемости вирусным гепатитом А в Российской Федерации с использованием планграфика Вальда / О.А. Бургасова, Л.В., Саяпина, В.М. Волкова, В.Б. Поступайло, В.П. Чуланов // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – 1. С. 69-75.
22. Бурыкин, И.М. Управление рисками в системе здравоохранения как основа безопасности оказания медицинской помощи / Бурыкин И.М. Алеева Г.Н., Хафизьянова Р.Х. // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2014. – № 1. – С. 53-54.
23. Власов, В.В. Варианты лекарственного обеспечения для России: уроки стран Европы и всего мира / В.В. Власов, С.Л. Плавинский – М.: Общество специалистов доказательной медицины; 2012. – 88 с.
24. Воробьев, П.А. Клинико-экономический анализ. Издание 3-е, дополненное с приложениями / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, О.В. Борисенко [и др.] // Ньюдиамед. – М.: 2008. – 778 с.
25. Габидова, А.Э. Анализ рисков в производстве лекарственных препаратов / А.Э. Габидова, В.А. Галынкин // Формулы фармации. – 2019. – Том 1. - № 1. - С. 32-37.
26. Голицын, С.П. Клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма и проводимости сердца. / С.П. Голицын, Е.С. Кропачева, Е.Б. Майков [и др.] // Утверждены на заседании Общества специалистов по неотложной кардиологии и профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по кардиологии. Неотложная кардиология. – 2015. – № 3. – С. 46-62.
27. Голицын, С.П. Клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма и проводимости сердца. / С.П. Голицын, Е.С. Кропачева, Е.Б. Майков // Утверждены на заседании Общества специалистов по неотложной кардиологии и профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по кардиологии. Неотложная кардиология. – 2015. – № 4 – С. 34-61.
28. Голицын, С.П. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. / С.П. Голицын, Е.С. Кропачева, Е.Б. Майков [и др.] // Утверждены Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/888>. (26.02.2018.).
29. Горохова, С.Г. Анализ типичной практики оказания медицинской помощи больным при разработке стандартов. пример оста "протоколы ведения больных. Сердечная недостаточность" / С.Г. Горохова, П.А.

- Воробьев, В.В. Ряженев, А.Ю. Лапин, О.А. Акимова, Р.Ю. Кашеваров, Н.В. Осипова, М.М. Мягченкова // Проблемы стандартизации в здравоохранении, - 2001. - № 2. - С. 116.
30. Горохова, С.Г. О бремени сердечной недостаточности в России / С.Г. Горохова, В.В. Ряженев, В.Ф. Пфаф // - Лечебное дело. - 2014. - № 3. - С. 42-50.
31. Горохова, С.Г. Оценка типичной практики терапии сердечной недостаточности при разработке формуляров лекарственных средств, применяемых для лечения данного заболевания / С.Г. Горохова, П.А. Воробьев, С.Г. Сбоева, В.В. Ряженев // Проблемы стандартизации в здравоохранении, - 2001. - № 1. - С. 153.
32. Горохова, С.Г. Фармакоэкономическая оценка применения ранолазина у российских пациентов со стенокардией / С.Г. Горохова, В.В. Ряженев., В.Д. Горохов, С.А. Максимкин // - Медицинские технологии, Оценка и выбор. - 2014. - № 2 (16). С. - 60-65.
33. Горохова, С.Г. Фармакоэкономическая оценка эффективности препаратов железа при коррекции анемии в ходе подготовки пациентов к обширным плановым оперативным вмешательствам / С.Г. Горохова, В.В. Ряженев, И.В. Емченко // Клиническая фармакология и терапия – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 47-52.
34. Горохова, С.Г. Фармакоэкономический анализ применения олмесартана при индивидуальной терапии артериальной гипертензии / С.Г. Горохова, В.В. Ряженев // - Российский кардиологический журнал, - 2012. - Т. 17. № 4. - С. 56-61.
35. ГОСТ 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». - Электронная справочная правовая система «Консультант Плюс» // Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>. (24.02.2016).
36. Государственный реестр лекарственных средств. Безопасность лекарственных препаратов. – Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (15.06.2016).
37. Гравченко, Л.А. История фармации / Л.А. Гравченко, Л.Н. Геллер // Учебно-методическое пособие. Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет. - 2010. – 111 с.
38. Грищенко, Р.В. О лекарственном обеспечении во Франции / Р. В. Грищенко, Е. И. Сладных // Здравоохранение. - 2007. - N 5. - С.64-66.
39. Гурнович, Т.Г. Оценка и анализ рисков: учебное пособие / Т.Г. Гурнович Е.А. Остапенко, С.А. Молчаненко: под общ. ред. Т.Г. Гурнович // Москва: КНОРУС. - 2019. - 252 с.

40. Дерябин, П.Г. Распространение гепатита С в России становится социальной проблемой / П.Г. Дерябин // СанЭпидемКонтроль. Охрана труда. – 2009. — № 4. – С. 106-113.
41. Джупарова, И.А. Фармацевтическая география – научное направление в фармации / И.А. Джупарова, С.Г. Сбоева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11. - № 5(65). – С. 15-19.
42. Доможирова, А.С. Комплексное медико-статистическое прогнозирование как основа перспективного планирования специализированной онкологической помощи в регионах / А.С. Доможирова // Онкология. - 2016. - № 1. - С.47-50.
43. Ермоленко, В.М. О стоимости терапии нефрогенной анемии эпоэтинами / В.М. Ермоленко, В.В. Ряженев // - Клиническая фармакология и терапия, - 2010. - Т. 19. № 2. - С. 12-14.
44. Жукова, Л.Г. Современные возможности и перспективы таргетной терапии при раке молочной железы / Л. Г Жукова // Практическая онкология. - 2010. - Т.11, №3. - С.182-191.
45. Ильин, К.А. Прогнозирование заболеваемости раком предстательной железы в Уральском экономическом районе Российской Федерации / Ильин К.А., Замятин А.В., Быстрой Г.П., Охотников С.А. // Исследования и практика в медицине. – 2016. - №3(2). – С. 8-12.
46. История лекарственного обеспечения населения с 1995 г. Режим доступа: <https://clinical-pharmacy.ru/article/507-istoriya-lekarstvennogo-obespecheniya-naseleniya-s-1995-g.html> (11.05.2015).
47. Как фармбизнес и государство относятся к риск-шерингу // Vademecum – 2017. - № 2. Режим доступа: https://vademec.ru/article/sheringovye_zontiki/.
48. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой // Москва: РИИС ФИАН. – 2016. - 250 с.
49. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2017. – 250 с.
50. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. // — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, – 2017. – 236 с.
51. Кирдина, С. Российская модель институциональных изменений: опыт эмпирико-статистического исследования / С. Кирдина, И. Кирилук, А. Рубинштейн, И. Толмачева // Вопросы экономики. – 2010, - № 11. – С. 97-114.

52. Кисилёва, А.Н. Анализ лекарственного обеспечения льготных категорий граждан на примере Смоленской области / А.Н. Кисилёва, А.В. Крикова, П.М.Лопашин, И.А. Наркевич, Э.Л. Нивеницын, А.В. Евсеев // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. - Т. 16. - № 4. – С. 121-130.
53. Ковалева, К.А. Анализ федеральных программ льготного лекарственного обеспечения населения/ К.А. Ковалева, И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Ю.А. Васягина // Ремедиум. Журнал о Российском рынке лекарств и медицинской техники. - 2019. - N 3. - С.54-58.
54. Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально- экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы) / А.С. Колбин, А.А. Мосикян, Б.А.Татарский // Вестник аритмологии. – 2018. - № 92. - С. 42-48.
55. Комиссарова, В. А. Меры минимизации рисков в фармаконадзоре: обзор отечественного и зарубежного опыта / В. А. Комиссарова // Качественная клиническая практика. — 2019. — №3. — С.33—43.
56. Конституция Российской Федерации, статья 114 // Электронная справочная правовая система «Консультант Плюс». Код доступа: <http://www.consultant.ru/>.
57. Концевая, А.В. Экономический ущерб онкологических заболеваний, ассоциированных с модифицируемыми факторами риска /А.В. Концевая, Ю.А. Баланова, А.О. Мырзаматова, М.Б. Худяков, Д.К. Муканеева, О.М. Драпкина // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 1. – С. 133–141.
58. Кучеренко, В.З, Сучков А.В Риски в здравоохранении и проблемы безопасности пациента в медицинской практике/ В.З. Кучеренко, А.В. Сучков // Главврач. - 2011. - № 3. -С.11-18.
59. Кучеренко, В.З. Организационно-управленческие проблемы рисков в здравоохранении и безопасности медицинской практики / Кучеренко В.З. Эккерт // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2012. - № 3. - С. 4-9.
60. Латынцев, А.В. Организационно-правовые механизмы финансирования стоимости лекарственных препаратов амбулаторным больным / А.В. Латынцев // Здравоохранение Российской Федерации. – 2014. – № 58(6). – С. 14-19.
61. Максимкина, Е.А. Варианты возможны Минздрав России прорабатывает проект введения обязательного лекарственного обеспечения // Режим доступа: rg.ru> 2019/06/04/v-minzdrave...lekarstvami.html (25.05.2019).
62. Максимкина, Е.А. Государственная политика в области лекарственного обеспечения населения Российской Федерации / Е.А. Максимкина // Новая аптека. – 2014. – №6. – С. 13-14.

63. Максимкина, Е.А. Институциональная среда фармацевтического рынка / Е.А. Максимкина // Фармацевтическое дело - прошлое, настоящее, будущее: докл. Международной конф.. – М.: 2002. – С. 185-186.
64. Мельникова, Л.С. Инновационные методы лекарственного обеспечения: соглашения о разделении рисков / Л.С. Мельникова, Д.В. Федяев, К.В. Герасимова // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. – С. 99-102.
65. Молекулярно-генетическая диагностика опухолей. Режим доступа: <http://www.cancergenome.ru/> (19.07.2016).
66. Моссиалос Э., Диксон А., Фигерас Ж., Кутцин Д. Финансирование здравоохранения: альтернативы для Европы. / Моссиалос Э., Диксон А., Фигерас Ж., Кутцин Д. // М. - 2002. – 272 с.
67. Муравьева, В.Н. Системы организации и финансирования здравоохранения за рубежом: учебное пособие / В.Н. Муравьева, Л.Л. Максименко // Ставрополь – 2011. - с 67.
68. Мусина, Н.З. Анализ систем ценообразования и ценового регулирования стоимости лекарственных препаратов в зарубежных странах / Н.З. Мусина, В.К. Федяева, О.И. Ивахненко [и др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2017. – № 2(28). – С. 30-39.
69. Нижегородцев, Т. В. ФАС обозначила условия для реализации программы risk-sharing в здравоохранении // Режим доступа <https://gmpnews.ru/> (25.07.2019).
70. Никитин, И.Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра / И.Г. Никитин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002 – № 6. – С. 11-16. (58)
71. Никитин, И.Г. Терапия хронического гепатита С – настоящее и будущее / И.Г. Никитин // Фармацевтический вестник. – 2010. — № 20. – С. 1-4.
72. Норт, Д. Институты, институциональные изменения и функционирование экономики: Пер. с англ. / А. Н. Нестеренко; предисл. и науч. ред. Б. З. Мильнера. — М.: Фонд экономической книги Начала. - 1997. — 180 с.
73. О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения: постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890 // Официальный интернет-портал правовой информации. Режим доступа <http://www.pravo.gov.ru> (13.11.2015).
74. О государственной социальной помощи: федеральный закон от 17 июля 1999 года N 178-ФЗ // Консультант Плюс: официальный сайт. –

- Консультант Плюс, 1997-2018. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/ (24.07.2018).
75. О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов: постановление Правительства Российской Федерации от 29.10.2010 № 865 «» (ред. от 03.02.2016)// Электронная справочная правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>. (22.03.2016).
 76. О закупках лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей: постановление Правительства РФ от 26 декабря 2011 г. N 1155 // Официальный интернет-портал правовой информации. Режим доступа <http://www.pravo.gov.ru/> (22.03.2016).
 77. О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.07.2020): Федеральный закон от 05.04.2013 № 44-ФЗ // Электронная справочная правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>.
 78. О лекарственных средствах: Федеральный закон от 22.06.1998 N 86-ФЗ // «Собрание законодательства РФ» №26 от 29 июня 1998 года, ст. 3006.
 79. О реализации в 2015-2016 годах пилотных проектов на территориях субъектов Российской Федерации: распоряжение Правительства РФ от 30 января 2015 г. № 136 -р // Официальный интернет-портал правовой информации. Режим доступа <http://www.pravo.gov.ru/> (19.12.2016).
 80. Об аккредитации региональных (территориальных) контрольно-аналитических лабораторий (Центров контроля качества лекарственных средств) и сертификации лекарственных средств в Российской Федерации: приказ Минздравмедпрома РФ от 14 июня 1994 г. N 118 Официальный интернет-портал правовой информации. Режим доступа <http://www.pravo.gov.ru/> (07.11.2016).
 81. Об иммунопрофилактике инфекционных болезней: Федеральный закон от 17.09.1998 N 157-ФЗ // Электронная справочная правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>. (17.08.2017).
 82. Об обращении лекарственных средств (с изм. и доп., вступ. в силу с 15.07.2016): Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ // Электронная справочная правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>. (23.10.2019).

83. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2018): Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ // Электронная справочная правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>. (23.10.2017).
84. Об усилении контроля качества лекарственных средств: приказ Минздравмедпрома РФ от 25.03.1994 N 53 // Официальный интернет-портал правовой информации. Режим доступа <http://www.pravo.gov.ru> (07.11.2016).
85. Об утверждении Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год. Приложение №4 «Минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: распоряжение Правительства Российской Федерации от 30.12.2014 № 2782-р // Электронная справочная правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/> (23.01.2015).
86. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год: распоряжение Правительства Российской Федерации от 07.12.2011 № 2199-р // Электронная справочная правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>. (23.10.2016).
87. Об утверждении Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: распоряжение Правительства Российской Федерации от 26.12.2015 № 2724-р // Электронная справочная правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>. (23.10.2016).
88. Об утверждении Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2017 год: распоряжение Правительства Российской Федерации от 28.12.16 № 2885-р // Электронная справочная правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>. (15.01.2017).
89. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: распоряжение Правительства Российской Федерации от 23.10.2017 № 2323-р // Электронная справочная правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>. (07.11.2017).

90. 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: распоряжение Правительства Российской Федерации от 10.12.2018 № 2738-р // Электронная справочная правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>. (11.01.2019).
91. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих / постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. N 715 // Электронная справочная правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>. (07.11.2017).
92. Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: постановление Правительства Российской Федерации от 28.08.2014 № 871 // Официальный интернет-портал правовой информации. Режим доступа <http://www.pravo.gov.ru>, (25.02.2016)
93. Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.02.2013 № 66 // Электронная справочная правовая система «Консультант Плюс». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>. (15.12.2015)
94. Омеляновский, В. В. Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения на федеральном уровне: текущее состояние и перспективы развития / В. В. Омеляновский, М. В. Сура, М. В. Авксентьева, Г. Р. Хачатрян // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2018. - № 3 (33). - С. 9-17. (81)
95. Омеляновский, В.В. Зарубежный опыт: модели финансирования и организации систем здравоохранения / В.В. Омеляновский, Л.В. Максимова, А.П. Татаринцов // Финансовый журнал. – 2014. – №3. – С.22-34. (82)
96. Панфилова Э.А. Понятие риска: многообразие подходов и определений / Э. А. Панфилова // Теория и практика общественного развития. – 2010. - № 4. – С. 30-34. (83)
97. Переводчикова, Н. И. Современная тактика адьювантной лекарственной терапии больных операбельным (ранним) раком молочной железы / Н.И.Переводчикова // Современная онкология. - М. – 2007. - № 2. - С.12-18. (84)

98. Прохорова, А.А. Качественный анализ факторов риска в сфере здравоохранения России / А.А. Прохорова // Стратегии бизнеса. – 2017. - № (5) 37. – С. 31-37. (85)
99. Путило, Н. С. Право граждан на лекарственное обеспечение: монография / Н. В. Путило, Н. С. Волкова, Ф. В. Цомартова и др.; отв. ред. Н. В. Путило. // – М. - 2017. – С. 216. (86)
100. Пятигорская, Н.В. Риски в производстве лекарственных средств / Н.В. Пятигорская, В. В. Пичугин // Здоровье и образование в XXI веке. – 2010. – Т. 12 - №3. - С. 282-283. (87)
101. Пятигорская, Н.В. Структурированный подход к проведению самоинспекции фармацевтической системы качества на производстве лекарственных средств / Н.В. Пятигорская, Н.С. Ивашечкова, В.В.Береговых, А.П. Мешковский, Ж.И. Аладышева, А.М. Пятигорский, А.А. Ишмухаметов // Ремедиум. - 2017. - № 10. - С.48-54.
102. Пятигорская, Н.В. Управление изменениями условий регистрации лекарственных препаратов: новое руководство ICH Q12 / Н.В. Пятигорская А.П. Мешковский, В.В. Береговых, Ж.И. Аладышева, В.В. Беляев, А.М. Пятигорский, Н.С. Ивашечкова // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2018. - № 3. - С.181-189.
103. Рейтинг регионов 2019: Показатели системы здравоохранения и расходы на социально значимые заболевания // Режим доступа: https://expertnw.com/upload/pdf/rating_regions_health_2019.pdf (15.10.2020).
104. Россия без гепатита: как повлияет элиминация хронического гепатита на экономику страны и увеличение продолжительности жизни населения - Резолюция круглого стола 14.01.2020 // Режим доступа: <https://rusvrach.ru/node/3794> (27.02.2021)
105. Ряженев В.В. Прогнозирование показателей заболеваемости раком яичников с мутацией в генах BRCA1/2. / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, К.И. Жорданиа, Ю.Г. Паяниди // Онкогинекология. – 2016. - № 1 С. 24 - 30. (88)
106. Ряженев, В.В. Пегилированные интерфероны альфа при хроническом гепатите С: клинико-экономический анализ / В.В. Ряженев, Н.Д. Бунятян // - Врач. - 2010. - № 8. - С. 34-38. (89)
107. Ряженев, В.В. Анализ влияния на бюджет применения карбоксимальтозата железа в периоперационном периоде у пациентов с раком толстой кишки и анемией / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, С.А. Максимкин, Е.Р. Волкова // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – Т. 24, № 5. – С. 99-102. (90)
108. Ряженев, В.В. Анализ влияния на бюджет применения препаратов железа у пациентов с раком толстой кишки и анемией/ В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, С.А. Максимкин, Е.Р. Волкова // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. - 2015. - № 4 (9). - С. 30-36.

109. Ряженев, В.В. Анализ влияния на бюджет: особенности применения метода / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, Н.Д. Бунатян // Фармация. – 2011. – № 1. – С. 41-44.
110. Ряженев, В.В. Анализ заболеваемости раком молочной железы с учетом статуса HER2 на территории Российской Федерации / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова // Современная онкология. - 2011. - Т. 13. № 3. - С. 19-22.
111. Ряженев, В.В. Возможности метода «анализ влияния на бюджет» при проведении фармакоэкономических исследований / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, Н.Д. Бунатян // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2011. - № 1. - С. 56-59.
112. Ряженев, В.В. Использование показателя эффективности затрат при комплексной фармакоэкономической оценке дорогостоящих медицинских технологий. пример бевацизумаба / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова. // Современная онкология. - 2012. - Т. 14. № 3. - С. 41-44.
113. Ряженев, В.В. Клинико-статистический анализ заболеваемости раком яичников с выделением подгруппы пациентов с мутациями в генах *brca1/2* в федеральных округах РФ / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, К.И.Жордания, Ю.Г. Паяниди // Онкогинекология. - 2017. - № 3 (23). - С. 33-42.
114. Ряженев, В.В. Клинико-экономическая оценка различных стратегий лечения пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, И.В. Емченко // Фарматека. - 2014. - № 7 (280). - С. 68-76.
115. Ряженев, В.В. Клинико-экономическая оценка разных стратегий лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого и наличием мутаций в гене EGFR / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова // Современная онкология. - 2016. - Т. 18. № 3. - С. 84-89.
116. Ряженев, В.В. Клинико-экономические аспекты комплексной терапии осложненных форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей / В.В. Ряженев, Е.Р. Волкова // Клиническая фармакология и терапия. - 2015. - Т. 24. № 5. - С. 89-92.
117. Ряженев, В.В. Клинико-экономические аспекты применения инновационного российского нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элссульфавирина в качестве первой линии лечения вич-инфекции у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова // Инфекционные болезни. - 2018. Т. 16. № 2. -С. 11-17.
118. Ряженев, В.В. Клинико-экономические аспекты противовирусной терапии при хроническом гепатите С / В.В. Ряженев, И.В. Емченко, С.Г. Горохова, Н.Д. Бунатян, С.Г. Сбоева // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22, № 4. – С. 80-85.

119. Ряженев, В.В. Клинико-экономические аспекты различных стратегий сосудистой герметизации и опосредованного снижения частоты возникновения послеоперационных осложнений при паховой лимфаденэктомии у пациентов с онкогинекологическими заболеваниями / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, С.А. Максимкин // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2017. – № 3 (17). – С. 52-62.
120. Ряженев, В.В. Клинико-экономические особенности различных стратегий гемостаза у пациентов в ходе обширной операции по резекции печени / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, Е.Р. Волкова, С.А. Максимкин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2015. № 6. - С. 65-69.
121. Ряженев, В.В. Клинико-экономический анализ применения низкомолекулярных гепаринов в рутинной клинической практике / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова // Трудный пациент. - 2012. Т. 10. № 6. - С. 12-15.
122. Ряженев, В.В. Пегилированные интерфероны альфа при хроническом гепатите С: клинико-экономический анализ / В.В. Ряженев, Н.Д. Бунятян // Врач. – 2010. – № 8. – С. 34-38.
123. Ряженев, В.В. Применение показателя эффективности затрат при комплексной фармакоэкономической оценке медицинских технологий / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, М.А. Саакова, Н.Д. Бунятян // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2012. – № 2. – С. 51-54.
124. Ряженев, В.В. Прогнозирование заболеваемости раком молочной железы с выделением популяции пациентов с гиперэкспрессией HER2 в сибирском федеральном округе / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова. // Современная онкология. - 2012. Т. 14. № 3. - С. 57-59.
125. Ряженев, В.В. Прогнозирование клинических исходов у пациентов с хроническим гепатитом с при различных стратегиях противовирусной терапии / В.В. Ряженев, И.В. Емченко // Клиническая фармакология и терапия. - 2013. Т. 22. № 1. - С. 34-38.
126. Ряженев, В.В. Прогнозирование показателей заболеваемости раком яичников (РЯ) с мутацией в генах BRCA1/2 / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, К.И.Жордания, Ю.Г. Паяниди // Онкогинекология. - 2016. № 1. - С. 24-30.
127. Ряженев, В.В. Различные стратегии ведения пациентов с диабетической полинейропатией: моделирование клинических исходов и фармакоэкономический анализ / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова // Эффективная фармакотерапия. - 2017. № 8. - С. 14-19.
128. Ряженев, В.В. Разработка методических основ организации лекарственного обеспечения лиц пожилого и старческого возраста:

- автореферат дис. ... канд. фарм. наук / В.В. Ряженев. – Москва, 2002. – 27 с.
129. Ряженев, В.В. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения ингибиторов тирозинкиназы Иресса® (гефитиниб) и Гиотриф® (афатиниб) в первой линии терапии у пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого при наличии мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) / В.В.Ряженев, С.Г.Горохова // Современная Онкология. - 2017. - Том 19 №1. - С. - 84-89.
 130. Ряженев, В.В. Фармакоэкономическая оценка применения актовегина при лечении пациентов с диабетической полинейропатией / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, И.В. Емченко, Н.В. Матвеев // Лечебное дело. - 2013. - № 3. - С. 36-43.
 131. Ряженев, В.В. Фармакоэкономическая оценка различных режимов заместительной ферментной терапии у российских пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью / В.В. Ряженев, Д.Л. Варганова // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2015. - № 2. С. 33-39.
 132. Ряженев, В.В. Фармакоэкономические аспекты купирования острого болевого синдрома диклофенаком и декскетопрофена трометамолом / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова // Трудный пациент. - 2012. - Т. 10. № 6. - С. 30-33.
 133. Ряженев, В.В. Фармакоэкономические аспекты применения препарата ЗОКАРДИС® (Зофеноприл) у российских пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Ряженев В.В. // CardioСоматика, - 2012. - Т. 3. № 3. - С. 51-55.
 134. Ряженев, В.В. Фармакоэкономические аспекты применения различных ингибиторов тирозинкиназы в первой линии терапии у пациентов с распространённым НМРЛ при наличии мутации в гене рецептора EGFR / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова // HI+MED - 2015. - №1 - С.2-5.
 135. Ряженев, В.В. Фармакоэкономические аспекты применения различных ингибиторов тирозинкиназы в первой линии терапии у пациентов с распространённым НМРЛ при наличии мутации в гене рецептора EGFR / В.В. Ряженев // Hi+med журнал. - 2016. - N1.
 136. Ряженев, В.В. Фармакоэкономические аспекты применения трансдермальной терапевтической системы фендивия у российских пациентов со злокачественными новообразованиями на этапе паллиативной помощи / В.В. Ряженев, Г.Р. Абузарова, С.Г. Горохова, И.В. Емченко, Н.В. Матвеев // Терапевтический архив. - 2014. - Т. 86. № 2. - С. 63-68.

137. Ряженев, В.В. Фармакоэкономические преимущества стратегии общей профилактики цитомегаловирусной инфекции у пациентов после трансплантации почки / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 20-25.
138. Ряженев, В.В. Фармакоэкономические преимущества стратегии применения препарата цераксон при остром ишемическом инсульте / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова // Клиническая фармакология и терапия. - 2013. - Т. 22. № 1. - С. 86-90.
139. Ряженев, В.В. Фармакоэкономический анализ применения пегилированных интерферонов альфа в терапии хронического гепатита С / В.В. Ряженев // Инфекционные болезни. - 2010. - Т. 8. № 4. - С. 66-72.
140. Ряженев, В.В. Фармакоэкономический анализ применения препарата актовегин у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями в условиях системы здравоохранения российской федерации / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, А.В. Князев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2018. - Т. 10. № 3. - С. 66-71.
141. Ряженев, В.В. Фармакоэкономический анализ применения противовирусных препаратов при хроническом гепатите В / Ряженев В.В. // Инфекционные болезни. - 2011. - Т. 9. № 3. - С. 13-18.
142. Ряженев, В.В. Фармакоэкономический анализ различных стратегий заместительной терапии у российских пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью / В.В. Ряженев В., Максимкин С. // Врач. - 2015. - № 1. - С. 75-79.
143. Ряженев, В.В. Фармакоэкономический анализ разных стратегий лечения и профилактики гриппа у работающих взрослых / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова // Врач. - 2010. - № 12. - С. 52-57.
144. Ряженев, В.В. Фармакоэкономические аспекты лечения анемии у российских пациентов с хронической болезнью почек / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова // Клиническая нефрология. - 2014. - № 6. - С. 32-35.
145. Ряженев, В.В. Фармакоэкономический анализ различных стратегий монотерапии с использованием генно-инженерных биологических препаратов у российских пациентов с ревматоидным артритом / В.В. Ряженев, С.Г. Горохова, Е.Р. Волкова // Фарматека. - 2015. - № 7 (300). - С. 56-60.
146. Ряженев, В.В. Фармакоэкономический анализ стратегий лечения хронического гепатита С / В.В. Ряженев, С.Г. Сбоева, А.В. Ворюхина, И.В. Емченко // Фармация. - 2012. - № 8. - С. 20-24.
147. Сачек, М.М. Пути решения проблемы доступности лекарственной терапии и снижения нагрузки на бюджет плательщика: модели разделения финансовых рисков между государством и производителями

- дорогостоящих инновационных лекарственных средств / М.М. Сачек, Н.Е. Хейфец, А.А. Шпаковская // Вопросы организации и информатизации здравоохранения – 2018. – № 1. – С. 4-43.
148. Сбоева С.Г. Характерные черты постарения населения и современные геронтологические технологии/ С.Г. Сбоева., В.В. Ряженков // Здравоохранение. - 2003. - № 4. - С. 15.
149. Сбоева, С. Влияние демографических параметров на организацию обеспечения сердечно-сосудистыми препаратами лиц пожилого и старческого возраста / С. Сбоева, В. Ряженков, Е. Гареева // Ремедиум, Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники, - 2003. - № 3. - С. 30-34.
150. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов // Практическая онкология. – 2010. - Т. 11, № 2 – С. 60-65.
151. Семиглазов, В. Ф. Индивидуализация адъювантной терапии рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов и соавт. // Фарматека: медицинский журнал. - 2011. - N 7. - С. 8-13.
152. Семиглазов, В. Ф. Неoadъювантная терапия рака молочной железы с повышенной экспрессией HER-2 / В. Ф. Семиглазов и соавт. // Фарматека: медицинский журнал. - 2010. - N 14. - С. 12-17.
153. Снежицкий, В. Сравнительный анализ источников финансирования здравоохранения и медицинского образования в некоторых странах мира / В. Снежицкий, М. Сурмач // Медицинские новости. — 2014. — № 1. — С. 43–50.
154. Сура, М.В. Эволюция системы экспертизы при формировании перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов / М. В. Сура, В. В. Омеляновский // Медицинские технологии Оценка и выбор. - 2011. - N 3. - С.30-33.
155. Сычев, Д.А. Практические аспекты применения аписабана в клинической практике: взгляд клинического фармаколога / Д.А. Сычев, И.И. Синицина, Г.Ю. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, №. 2. – С. 209-216.
156. Таранов, М. Организация лекарственного обеспечения в системе обязательного медицинского страхования: Учебно-методическое пособие/ Под ред. А. М. Таранова, Н. Д. Тэгай, Л. А. Лошакова - М.: ФОМС и СПХФА, - 2000. - 175 с.
157. Торопчин, М.И. Способ прогнозирования заболеваемости бруцеллезом в Российской Федерации / М.И. Торопчин, В.Б. Поступайло, Л.В. Саяпина, Н.Ф. Никитюк // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - №-1. -

- URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24102> (режим доступа: 28.10.2020).
158. Улумбекова, Г.Э. Калашникова А.В. Подходы к формированию концепции национальной лекарственной политики. Часть 1. Анализ рынка лекарственных препаратов в РФ / Г.Э.Улумбекова, А.В. Калашникова // Вестник ВШОУЗ - 2018. - № 4. С. - 53–75.
 159. Управление рисками в системах нормативного регулирования / Европейская экономическая комиссия. Организации Объединенных Наций. // Нью Йорк и Женева. - 2014. - 111 с. (140)
 160. Ушкарева, О.А. Заболеваемость населения болезнями разных классов и ее прогнозирование на территории прохождения железнодорожной магистрали в Республике Саха (Якутия) / О.А. Ушкарева // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика – 2015. - № 14(6). – С. 60-63.
 161. Федеральный Регистр больных сахарным диабетом. Режим доступа: <http://www.diaregistry.ru/about.html> 1.42 (12.09.2019).
 162. Федяев, Д.В. Роль оценки технологий в здравоохранении, систем возмещения и ценообразования в соглашениях о разделении рисков / Д. В. Федяев, Л.В. Максимова, В. В. Омеляновский // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2014. - № 3. - С. 25–31.
 163. Федяев, Д.В. Финансирование инновационных технологий в здравоохранении на основе соглашений о разделении рисков / Д. В. Федяев, Л.В. Максимова, В. В. Омеляновский // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2014. - № 2. - С. 42–54.
 164. Филатов, А.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий / А.Г. Филатов, Э.Г. Тарашвили // Анналы аритмологии. – 2012. – Т. 9, № 2. — С. 5-13.
 165. Франк, Г.А. HER2 - Статус при раке молочной железы: тестирование, оценка прогноза при таргетной терапии / Г.А. Франк, Л.Э. Завалишина, В.В. Ряженков, С.Г. Горохова // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники, - 2012. - № 4. - С. 32-35.
 166. Хабриев, Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа / Р.У. Хабриев, А.Ю. Куликов, Е.Е. Аринина // Медицина. – 2011.
 167. Чиссов, В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / Под ред. В.И Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой // М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России. – 2012. – 240 с.
 168. Чукреева, Н.В. Исторические этапы эволюции систем обеспечения и контроля качества лекарственных средств / Н.В. Чукреева // Ремедиум. Журнал о Российском рынке лекарств и медицинской техники. - 2016. - № 6. - С.44-50.

169. Чукреева, Н.В. Модель внутрикорпоративного регулирования послепродажных взаимоотношений сети фармацевтического товародвижения со специалистами здравоохранения и пациентами / Н.В. Чукреева // Вестник Росздравнадзора. - 2017. - № 2. - С.49-54.
170. Шамбар, Ксавье. Система здравоохранения во Франции / Директор публикации: Ксавье Шамбар, ответственный за связи с общественностью GIP SPSI // GIP SPSI. 2013. – 12. - 125 с.
171. Шеман, И. Международное сравнение эффективности бюджетной и страховой моделей финансирования здравоохранения / И. Шеман, С. Терентьева // Экономическая политика. - 2015. - Т. 10. - № 6. -С. 171—193.
172. Шестакова, М.В. Моделирование расходов на динамическое ведение пациентов с сахарным диабетом для оплаты в рамках клинко-статистических групп / М. В., Шестакова, О. В. Зеленова, Ярек-Мартынова И. Я., Абрамов С. И., Викулова О. К., Карпов // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2018. - № 4(34). С. 56-62.
173. Юргель, Н.В. Настоящее и будущее льготного лекарственного обеспечения / Н. В. Юргель, Е.А. Тельнова // Менеджер здравоохранения. – 2007. – № 12. – С. 9-15.
174. Юргель, Н.В. Россия и Китай: Опыт сотрудничества в сфере фармацевтической деятельности / Н.В. Юргель, В.В. Косенко, Е.Ю. Барманова, Н.Д. Бунятян, В.В. Ряженев // Вестник Росздравнадзора. - 2009. - № 1. - С. 61-66.
175. Юргель, Н.В. Совершенствование лекарственного обеспечения населения в РФ / Н.В. Юргель, Е. А.Тельнова //Ремедиум. Журнал о Российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2009, - № 3. – С. 32-39.
176. Ющук, Н.Д. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С/ Н.Д. Ющук // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2010. – № 6 .– С. 4-60.
177. Ягудина, Р.И. Развитие фармакоэкономического анализа в соответствии с современными требованиями системы здравоохранения Российской Федерации / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, В.Г. Серпик, М.В. Проценко, Н.Г. Голоенко // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – № 3. – С. 56-61.
178. Ягудина, Р.И. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет» / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов // Фармакоэкономика. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 9-12.
179. Aghajanian C, Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. / Aghajanian C, Goff B, Nycum

- LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. [et al] // *Gynecol Oncol.* – 2015. - Oct;139 (1): P.10-6.
180. Aghajanian, C. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer/ C. Aghajanian, B. Goff, L.R. Nycum [et al]. // *Lancet Oncol* – 2014. – 15. - P. 852-861.
181. Antonanzas, F. The Use of Risk-Sharing Contracts in Healthcare: Theoretical and Empirical Assessments / F. Antonanzas, C. Juárez-Castelló [et al] // *Pharmacoeconomics.* – 2019. - 37(12) P. 1469-1483. 7(12) P. 1469-1483.
182. Armitage, P. Statistical methods in medical research, 2nd edn. / P. Armitage, G. Berry// Oxford, UK: Blackwell Science Publications. – 1987.
183. Ascione, A. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. / A. Ascione, M. De Luca, M. Tartaglione [et al] // *Gastroenterology.* - 2010. - 138(1). P. 116-122.
184. Aslop, K. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation - positive women with ovarian cancer: A report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. / Aslop, K., [et al.] // *J Clin Oncol.* - 2012 - (30)21. - P.2655-2663.
185. Atrial fibrillation: management. / Clinical guideline. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – 2014. – Код доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180/chapter/1-Recommendations>.
186. Belli, L. Liver transplantation for HCV cirrhosis: improved survival in recent years and increased severity of recurrent disease in female recipients; results of a long term retrospective study / L. Belli, A. Burroughs, P. Burra [et al] // *Liver Transplant.* – 2007. – 13. – P. 733-740.
187. Bolton KL, Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. / Bolton K.L., Chenevix-Trench G, Goh C, / [et al] // *JAMA.* - 2012; - 307: P.382–390.
Breast Cancer Linkage Consortium. / Carrier risks in BRCA1/2 mutation carriers. / [J Natl Cancer Inst] // 1999. - 91: P.1310–1316].
188. Bruix, J. AASLD Practice Guideline: management of hepatocellular carcinoma: an update / J. Bruix, M. Sherman // *Hepatology.* – 2011. – 53 (3). – P. 1020-1022.
189. Bruno, S. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. / S. Bruno, M. Zuin, A. Crosignani [et al] // *Amer. J. Gastroenterol.* - 2009. - 104. - P. 1147-1158.
190. Bruno, S. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study / S. Bruno,

- T. Stroffolini, M. Colombo [et al] // *Hepatology*. – 2007. - 45 (3). - P. 579-587.
191. Budget Impact Analysis, BIA / *J Med Assoc Thai*. –2014, May.
 192. Cardoso, A. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J. Hepatol.* / A. Cardoso [et.al] – 2010. – 52. P. 625-657.
 193. Carioli1, G. European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer / G. Carioli1 , P. Bertuccio, P. Boffetta, F. Levi, C. La Vecchia1, E. Negri2 & M. Malvezzi1 // *Annals of Oncology*. [VOLUME 31, ISSUE 5](#), P. 650-658.
 194. Chak, E. Hepatitis C virus infection in USA: An estimate of true prevalence / E. Chak, A. H Talal, K. E Sherman [et al.]// *Liver Intern.* – 2011. – 31 (8). – P. 1090-1101.
 195. Cornberg, M. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel / M. Cornberg, H. A Razavi, A. Alberti [et al.] // *Liver Intern.* – 2011. – 31 (Suppl. 2). – P. 30-60.
 196. Deardon, R. Inference for individual-level models of infectious diseases in large populations / R. Deardon, S.P. Brooks, B.T. Grenfell, M.J. Keeling, M. J. Tildesley, N. J. Savill, D.J. Shaw & M.E.J. Woolhouse // *Stat. Sin.* – 2010 - 20. - P. 239–261.
 197. Di Martino, V. Long-term outcome of chronic hepatitis C in a population-based cohort and impact of antiviral therapy: a propensityadjusted analysis. / V. Di Martino, J. Crouzet, P. Hillon [et al] // *J. Viral Hepatitis*. - 2011. - 18. - P. 493-505.
 198. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma/ *J. Hepatol.* – 2012. – 56. – P. 908-943.
 199. Fattovich, G. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients G. Fattovich, M. Pantalena, I. Zagni [et al] // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2002. – 197. – 97 (11), P. 2886 – 2895.
 200. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, T. Dyba, G. Randi, M. Bettio [et al] // *Eur J Cancer*. – 2018. - Режим доступа: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(18\)30955-9/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(18)30955-9/fulltext) (25.08.2019).
 201. Ferrario, A. Managed entry agreements for pharmaceuticals: The European experience. / A. Ferrario, P. Kanavos // *EmiNet*. - 2013. - Режим доступа: <http://eprints.lse.ac.uk/50513/> (12.06.2015)

202. Garner, Wesley B. Predicting future cancer incidence by age and gender. / Wesley B. Garner, Benjamin D. Smith, Jacob Ezra Shabason [et al] // journal of Clinical Oncology 37. – 2020. – 15 - P. 1559-1559.
203. Gianni, L. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. / Gianni L, Dafni U, Gelber R, et al. // Lancet Oncology. – 2011. – 12(3). – P. 236-244.
204. Gorokhova, S.G. Cost-effectiveness of ranolazine for the treatment of angina pectoris in Russia / S.G. Gorokhova, V.V. Ryazhenov, S.G. Gorokhova, S.A. Maximkin // Value in Health, - 2014. - T. 17. № 7. - С. А 487.
205. Gorokhova, S.G. Pharmacoeconomic evaluation of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose in correction of preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery S.G. Gorokhov, V.V Ryazhenov, I.V. Emchenko // - Value in Health. - 2013. - T. 16. № 7. - С. A379-A380.
206. Gorokhova, S.G. Pharmacoeconomic evaluation of olmesartan, losartan and valsartan in treatment of essential arterial hypertension / S.G. Gorokhov, V.V Ryazhenov // Value in Health, - 2012. - T. 15. № 7. - С. A373.
207. Hall, M.J. BRCA1 and BRCA2 Mutations in Women of Different Ethnicities Undergoing Testing for Hereditary Breast / Hall, M.J., [et al.] // Hall, M.J. Ovarian Cancer. -2009 - 115(10): P 2222-2233.
208. ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» (ICH Q10— Pharmaceutical Quality System). Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf (15.06.2016).
209. ICH Q9 «Управление рисками по качеству» (ICH Q9 —Risk Quality Management). Режим доступа.
210. ISPOR TASK FORCE REPORTS. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements – Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for PerformanceBased Risk-Sharing Arrangements Task Force. – 2013. - 32 p.
211. Jung, K.W. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea,2011 / K.W. Jung, S. Park, Y. J. Won [et al] // Cancer Res Treat. – 2011. - 43(1). P. 12-18.
212. Jung, K.W. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2012 / K.W. Jung, S. Park, Y. J. Won [et al] // Cancer Res Treat. – 2012. - 44(1) – P. 25-31.
213. Jung, K.W. Prediction of Cancer Incidence and Mortality in Korea, 2020 / K.W. Jung, Y.J. Won, S. Hong, Y.J. Kong, E.S. Lee // Cancer Res Treat. - 2020. - 52(2). – P. 51-358.

214. Jung, K.W. Prediction of Cancer Incidence and Mortality in Korea, 2018 / K.W. Jung, Y.J. Won, Y.J. Kong, E.S. Lee // *Cancer Res Treat.* – 2018. - 50(2). – P. 317-323.
215. Jung, K.W. Prediction of Cancer Incidence and Mortality in Korea, 2019 / K.W. Jung, Y.J. Won, Y.J. Kong, E.S. Lee // *Cancer Res Treat.* – 2019. - 51(2) P. 431-437.
216. Jung, K.W. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2014 / K.W. Jung, Y.J. Won, Y.J. Kong, C.M. Oh, D.H. Lee, J.S. // *Lee Cancer Res Treat.* – 2014. - 46(2) P. 124-130.
217. Jung, K.W. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2013. / K.W. Jung, Y.J. Won, H.J. Kong, C.M. Oh, H.G. Seo, J.S. Lee // *Cancer Res Treat.* – 2013. - 45(1). – P. 15-21.
218. Jung, K.W. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2015 / K.W. Jung, Y.J. Won, C.M. Oh [et al] // *Cancer Res Treat.* – 2015. -47(2). – P. 42-148.
219. Jung, K.W. Prediction of Cancer Incidence and Mortality in Korea, 2016 / K.W. Jung, Y.J. Won, C.M. Oh et al] // *Cancer Res Treat.* – 2016. - 48(2). P. 451-457.
220. Jung, K.W. Prediction of Cancer Incidence and Mortality in Korea, 2017. K.W. Jung, Y.J. Won, C.M. Oh, H.J. Kong, D.H. Lee, K.H. Lee // *Cancer Res Treat.* – 2017.- 49(2). – P. 306-312.
221. Lacobellis, A. Long-term outcome after antiviral therapy of patients with hepatitis C virus infection and decompensated cirrhosis. / A. Lacobellis, F. Perri, M. Valvano [et al] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. - 9. – P. 249-25.
222. Lederman, J. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial. / Lederman J, Harter P, Gourley C. [et al] // *Lancet Oncol* - 2014; - 15: P. 852-861.
223. Ledermann J.A., Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. / Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, [et al] // *Lancet Oncol* - 2016; -17: P. 1579-89.
224. López-López, J.A. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. / J.A López-López, J. A Sterne, H. H Sterne [et al.] // *BMJ.* – 2017. – Nov. 28.
225. Mauskopf, J.A. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices-budget impact analysis /

- J.A. Mauskopf, S.D. Sullivan, L. Annemans, J. Caro [et al.] // Value Health. – 2007. – 10(5). – P. 336–347.
226. Muhlberger, N. HCV-related burden of disease in Europe: A systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality / N. Muhlberger, R. Schwarzer, B. Lettmeier [et al.] // BMC Public Health. – 2009. – 9 (34). – P. 14.
227. Pal T, BRCA1 and BRCA2 Mutations Account for a Large Proportion of Ovarian Carcinoma Cases. Cancer / Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, [et al.] // Prat J, Ribe A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. Hum Pathol. – 2005. – 36(8): P. 861-870.
228. Pearlman, B. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: A cure and so much more/ B. Pearlman, N. Traub // Clin. Inf. Dis. – 2011. – 52 (7). – P. 889–900.
229. Planas, R. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. / R. Planas, B. Ballest, M. Alvarez [et al]. - J. Hepatology. – 2004. - 40. – P. 823-830.
230. Popov, V.V. The pharmaco-economic of cardiology in Russia / V.V. Popov, S.G. Gorokhova, V.D. Gorokhov, V.V. Ryazhenov // - Value in Health, - 2013. T. 16. № 7. - C. A539.
231. Poynard, T. Randomized trial of interferon 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. / T. Poynard, P. Marcellin, S. Lee [et al] // Lancet. – 1998. - 352. – P. 1426-1432.
232. Ratner, E. Lin ZP. PARP Inhibitors: On the Horizon of Tailored and Personalized Therapies for Epithelial Ovarian Cancer. / Ratner E.S., Sartorelli A.C // Curr Opin Oncol. - 2012; - 24 (5): P.546-571.
233. Rehermann, B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. / B. Reherman // J. Clin. Invest. – 2009. – 119. – P. 1745-1754.
234. Romond, E. H. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer / E. H. Romond, K.L. Perez, J. Bryant et al // N Engl J Med. - 2005. – 353. – P. 1673-1684.
235. Rumi, M. Randomized study of peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus peginterferon alfa-2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. / M. Rumi [et al] // Gastroenterology. – 2010.- 138. – P. 108-115.
236. Ryazhenov, V.V. A population-based prediction of breast cancer in Russian Federation: analysis her2-status groups for target treatment / V.V. Ryazhenov, S.G. Gorokhova, G.A. Frank, L.E. Zavalishina // - Value in Health, - 2012. - T. 15. № 7. – P. A413.

237. Ryazhenov, V.V. Analysis of budget impact of anemia correction in russian patients with chronic kidney disease / Ryazhenov V.V., Gorokhova S.G // Value in Health - 2014. - T. 17. № 7. - P. A467.
238. Ryazhenov, V.V. Economic analysis of bempiparin and enoxaparin used for thrombosis and embolism prevention in orthopedic patients in Russia / V.V. Ryazhenov, S.G. Gorokhova // Value in Health. - 2012. - T. 15. № 7. – P. A 366.
239. Ryazhenov, V.V. Pharmacoeconomic aspects of actovegin and solcoseryl in the treatment of russian patients with acute cerebrovascular accidents / V.V. Ryazhenov, S.G. Gorokhova, I.V. Emchenko, N.V. Matveev // Value in Health. - 2013. - T. 16. № 7. - P. A519.
240. Ryazhenov, V.V. Pharmacoeconomic aspects of chronic pain management in Russian cancer patients / V.V. Ryazhenov, S.G. Gorokhova, I.V. Emchenko, N.V. Matveev // Value in Health. - 2013. - T. 16. № 7. - P. A401.
241. Ryazhenov, V.V. Pharmacoeconomic aspects of dexketoprofen trometamol and diclofenac in acute post-traumatic pain / V.V. Ryazhenov, S.G. Gorokhova // Value in Health, - 2012. - T. 15. № 7. – P. A512.
242. Ryazhenov, V.V. Pharmacoeconomic aspects of different inhibitors of tyrosine kinase in first-line therapy of patients with advanced non-small cell lung cancer with a mutation in epidermal growth factor receptor (EGFR) GENE / V.V. Ryazhenov // Value in health. ispor 19 th Annual European Congress Research Abstracts. - 2016.
243. Ryazhenov, V.V. Pharmacoeconomic aspects of Fendyvia transdermal therapeutic system administration in Russian patients with malignant neoplasms at the stage of palliative care / V.V. Ryazhenov, S.G. Gorokhova // Value Health. - 2013. - №16. – P. A. 543.
244. Ryazhenov, V.V. Pharmacoeconomic aspects of the first-line biologic therapies in russian patients with rheumatoid arthritis / V.V. Ryazhenov, S.G. Gorokhova, I.V. Emchenko // Value in Health. - 2013. - T. 16. № 7. - P. A563.
245. Ryazhenov, V.V. Pharmacoeconomic benefits of citicoline in the treatment of acute ischemic stroke in Russia / V.V. Ryazhenov, S.G. Gorokhova // Value in Health. - 2013. - T. 16. № 7. - P. A519-A520.
246. Ryazhenov, V.V. Pharmacoeconomic evaluation of biologic therapies in russian patients with rheumatoid arthritis and intolerance or inadequate response to conventional basic therap / B.B. / V.V. Ryazhenov, S.G. Gorokhova, S.A. Maksimkin, E.R. Volkova // Value in Health. – 2014. - T. 17. № 7. - P. A375.
247. Ryazhenov, V.V. Pharmacoeconomic evaluation of treatment with tocilizumab in russian children with systemic juvenile idiopathic arthritis /

- V.V. Ryazhenov, S.G. Gorokhova, I.V. Emchenko // Value in Health, - 2014. T. 17. № 7. - P. A380.
248. Ryazhenov, V.V. Prediction of the morbidity with bacterial purulent meningitis of various origin with consideration of the existing vaccine prevention procedures / V.V. Ryazhenov // Value in health. ispor 19th Annual European Congress Research Abstracts. - 2016.
 249. Ryazhenov, V.V. The prediction of the BRCA1/2-related ovarian cancer morbidity in Russi V.V. Ryazhenov // Value in health. ispor 19th Annual European Congress Research Abstracts, 2016.
 250. Smith, R. D. Responding to global disease outbreaks: lessons from SARS on the role of risk perception, communication and management / R. D. Smith // Soc. Sci. Med. – 2006. – 63. – P. 3113–3123.
 251. Song H. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. / H. Song [et al] // Hum Mol Genet. – 2014. - 23(17). P. 4703-4709.
 252. Sonnenberg, F. Markov models in medical decision making: A practical guide / F. Sonnenberg, J. Beck // Medical Decision Making. – 1993. – 13 (4). – P. 322-338.
 253. Stavropoulo, A.V. Prevalence of BRCA1 mutations in familial and sporadic Greek ovarian cancer cases. / F.V. Stavropoulo [et al] // PLOS One. – 2013 - 8(3), P. 1-10.
 254. Stock, C. Ute Mons Hermann Brenner Projection of cancer incidence rates and case numbers until 2030: A probabilistic approach applied to German cancer registry data (1999–2013) / C. Stock // [Cancer Epidemiology Volume 57](#). - 2018. - P.110-119.
 255. Suk, J. E. Mapping the future dynamics of disease transmission: risk analysis in the United Kingdom Foresight programme on the detection and identification of infectious diseases. / J. E. Suk, C. Lyall & J. Tait // Eurosurveillance. – 2008. — 13. P. 1–7.
 256. Swain, M. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin/ M. G Swain, M. Lai, M. L Shiffman [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – 139 (5). – P. 1593-1601.
 257. Trevisani, F. Impact of cirrhosis on the survival of patients diagnosed with hepatocellular carcinoma during surveillance / F. Trevisani, G. Magin, V. Santi [et al] // Amer. J. Gastroenterol. – 2007. – 102. P. 1022-1031.
 258. Untch, M. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial / M. Untch, R.D. Gelber, C. Jackisch et al // Ann Oncol. - 2008. – 19. – P. 1090–1096

259. Ursula A., Olaparib Maintenance Therapy in Patients With Platinum-Sensitive, Relapsed Serous Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: Overall Survival Adjusted for Postprogression Poly (Adenosine Diphosphate Ribose) Polymerase Inhibitor Therapy. / Ursula A., Matulonis, M.D. / [et al]. // - 2016, - 15: P 852-861.
260. Veldt B., Saracco G., Boyer N. et. al. Long term clinical of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy/ B. Veldt B, G. Saracco, N. Boyer [et. al] // Gut. – 2004. – 53. P. 1504-1508.
261. Viani, G.A. Adjuvant trastuzumab in the treatment of HER 2 positive early breast cancer: A meta-analysis of published randomized trials / Viani G.A., Afonao S.L., Stefano E.J. et al // BMC Can-cer. - 2007. – 7. P. 153- 157.
262. Woolhouse, M. How to make predictions about future infectious disease risks / M. Woolhouse // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2011. - 366(1573). P. 2045-2054.
263. World Health Organization. The world health report 2000: health systems: improving performance. Geneva; World Health Organization: 2000.
264. Yang D, Association of BRCA1 and BRCA2 Mutations with Survival, Chemotherapy Sensitivity, and Gene Mutator Phenotype in Patients with Ovarian Cancer. / Yang D, Khan S, Sun Y [et al] // JAMA - 2011; - 306(14): P.1557-1565.
265. Yu, B. Predicting county-level cancer incidence rates and counts in the USA. / B. Yu // Stat Med. – 2013. - 32(22). P. 3911-3925.

ПРИЛОЖЕНИЯ ПРИЛОЖЕНИЕ А



Акт о внедрении

1. **Наименование предложения для внедрения:** Методические рекомендации по софинансированию лекарственного обеспечения пациентов с ревматоидным артритом в условиях здравоохранения Российской Федерации.

2. **Авторы:** Гяженев Василий Вячеславович, Заведующий кафедрой Регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

3. **Место и время внедрения:** ЗАО «Рош-Москва» в 2017 г.

4. **Результаты внедрения:** Положительные. Разработанная методика позволила разработать подходы к разделению рисков лекарственного обеспечения населения в условиях здравоохранения РФ. По результатам исследования проведены обучающие семинары для заинтересованных лиц.

Ответственный за внедрение: Букуева Д.А.



Косых Светлана Анагольевна,

Руководитель отдела группы специализированных препаратов.

«02» 10 2017

АО «Рош-Москва»

107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение 1, этаж 1, комната 42

Тел.: +7 (495) 229 29 99
Факс: +7 (495) 229 79 99
www.ioche.ru

"Roche-Moscow" JSC

Room 42, Floor 1, Office 1
2, Trubnaya Square
107045 Moscow, Russia

Te.: +7 (495) 229 29 99
Fax: +7 (495) 2 29 79 99
www.ioche.ru

ПРИЛОЖЕНИЕ Б



Акт о внедрении

1. Наименование предложения для внедрения: Методические рекомендации по расчету показателя рациональности использования препарата в рамках фармакоэкономического анализа применения пегилированных интерферонов альфа-2а у российских пациентов с хроническим гепатитом С.
2. Авторы: Ряженев Василий Вячеславович. Заведующий кафедрой Регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)
3. Место и время внедрения: ЗАО «Рош-Москва» в 2013 гг.
4. Результаты внедрения: Положительные. Разработанная методика позволила определить клинико-экономические аспекты применения пегилированных интерферонов альфа-2а и альфа-2b у российских пациентов с хроническим гепатитом С. По результатам исследования проведены обучающие семинары для заинтересованных лиц.

Ответственный за внедрение: Гром М.Ю.



Косых Светлана Анатольевна,

Руководитель отдела группы специализированных препаратов.

« 02 » 08 2013

АО «Рош-Москва»

107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение 1, этаж 1, комната 42

Тел.: +7 (495) 229 29 99
Факс: +7 (495) 229 79 99
www.roche.ru

"Roche-Moscow" JSC

Room 42, Floor 1, Office 1
2, Trubnaya Square
107045 Moscow, Russia

Tel.: +7 (495) 229 29 99
Fax: +7 (495) 229 79 99
www.roche.ru

ПРИЛОЖЕНИЕ В



Акт о внедрении

1. Наименование предложения для внедрения: Методические рекомендации по проведению клинико-статистического анализа заболеваемости раком молочной железы в российской популяции женщин с выделением подгруппы пациенток с гиперэкспрессией HER-2+, а также планированию клинических исходов в зависимости от применяемой тактики лечения.
2. Авторы: Ряженев Василий Вячеславович. Заведующий кафедрой Регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)
3. Место и время внедрения: ЗАО «Рош-Москва» в 2011-2013 гг.
4. Результаты внедрения: Положительные. Разработанная методика позволила определить потребность в специализированной лекарственной помощи в рассматриваемой популяции пациенток. По результатам исследования проведены обучающие семинары для заинтересованных лиц.

Ответственный за внедрение: Королева Е.А.



Косых Светлана Анатольевна,
Руководитель отдела группы специализированных препаратов.

« 04 » _____ 12 _____ 2013

АО «Рош-Москва»

107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение 1, этаж 1, комната 42

Тел.: +7 (495) 229 29 99
Факс: +7 (495) 229 79 99
www.roche.ru

"Roche-Moscow" JSC

Room 42, Floor 1, Office 1
2, Trubnaya Square
107045 Moscow, Russia

Tel.: +7 (495) 229 29 99
Fax: +7 (495) 229 79 99
www.roche.ru

ПРИЛОЖЕНИЕ Г



Акт о внедрении

1. Наименование предложения для внедрения: Методические рекомендации по расчету показателя экономической рациональности затрат предыдущих периодов в рамках экономической оценки стратегий лечения и общей профилактики цитомегаловирусной инфекции у пациентов после трансплантации почки.

2. Авторы: Ряженев Василий Вячеславович. Заведующий кафедрой Регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

3. Место и время внедрения: ЗАО «Рош-Москва» в 2011 гг.

4. Результаты внедрения: Положительные. Разработанная методика позволила выявить нерациональные финансовые затраты бюджетов на различных уровнях в ходе процедуры трансплантации почки у российских. По результатам исследования проведены обучающие семинары для заинтересованных лиц.

Ответственный за внедрение: Яницкая А.Е.



Руководитель отдела группы специализированных препаратов.

Косых Светлана Анатольевна,

« 10 » 11 2011

АО «Рош-Москва»

107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение 1, этаж 1, комната 42

Тел.: +7 (495) 229 29 99
Факс: +7 (495) 229 79 99
www.roche.ru

"Roche-Moscow" JSC

Room 42, Floor 1, Office 1
2, Trubnaya Square
107045 Moscow, Russia

Tel.: +7 (495) 229 29 99
Fax: +7 (495) 229 79 99
www.roche.ru

ПРИЛОЖЕНИЕ Д



Акт о внедрении

1. Наименование предложения для внедрения: Методические рекомендации по использованию показателя Эффективности затрат в ходе экономической оценки различных стратегий фармакотерапии пациенток с раком яичников.

2. Авторы: Ряженев Василий Вячеславович. Заведующий кафедрой Регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

3. Место и время внедрения: ЗАО «Рош-Москва» в 2014 гт.

4. Результаты внедрения: Положительные. Разработанная методика позволила определить экономическую эффективность специализированной лекарственной помощи в рассматриваемой популяции пациенток. По результатам исследования проведены обучающие семинары для заинтересованных лиц.

Ответственный за внедрение: Сафонова М.А.



Косых Светлана Анатольевна,
Руководитель отдела группы специализированных препаратов.

« 11 » 09 2014

АО «Рош-Москва»

107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение 1, этаж 1, комната 42

Тел.: +7 (495) 229 29 99
Факс: +7 (495) 229 79 99
www.roche.ru

“Roche-Moscow” JSC

Room 42, Floor 1, Office 1
2, Trubnaya Square
107045 Moscow, Russia

Tel.: +7 (495) 229 29 99
Fax: +7 (495) 229 79 99
www.roche.ru

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Общество с ограниченной ответственностью
«АстраЗенека Фармасьютикалз»
г. Москва, 123112, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1.,
Тел. +7 495 799 5699 Факс +7 495 799 5698



Исх. №74/14/10/2019 от 14.10.2019

Акт о внедрении

1. **Наименование предложения для внедрения:** Методические рекомендации по проведению клинико-статистического анализа заболеваемости раком яичников с выделением подгруппы пациентов с мутациями в генах BRCA 1/2 в федеральных округах РФ.
2. **Авторы:** Ряженев Василий Вячеславович. Заведующий кафедрой Регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)
3. **Место и время внедрения.** ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» в 2017 г.
4. **Результаты внедрения:** Положительные. Разработанная методика позволила определить как в текущем, так и будущих периодах количество пациентов с раком яичника в РФ, в том числе подгруппы пациентов с мутациями в генах BRCA ½ доступных для лечения. Также определены клинические исходы в рассматриваемых группах пациентов с учетом различных тактик лечения. Указанная работа позволяет оптимизировать практики определения потребности пациентов с раком яичника и мутациями в генах BRCA ½ в специализированной медицинской помощи.

Ответственный за внедрение: Швачко Сергей

Директор по экономике здравоохранения,
фармакоэкономике и ценообразованию, Россия и Евразия
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "V.N. Dembrovskiy", written over a horizontal line.

В.Н. Дембровский

Исполнитель:
Я.А. Сапацинская
8 495 799 56 99
yana.sapatsinskaya@astrazeneca.com

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Общество с ограниченной ответственностью
«АстраЗенека Фармасьютикалз»
г. Москва, 123112, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1.,
Тел. +7 495 799 5699 Факс +7 495 799 5698



Исх. №76/14/10/2019 от 14.10.2019

Акт о внедрении

- 1. Наименование предложения для внедрения:** Методические рекомендации по расчету инкрементального показателя изменения затрат бюджета на одного пациента при введении новой технологии лечения (ВСЕР) в рамках фармакоэкономического анализа применения препаратов тикагрелор (Брилинта) и клопидогрел у российских пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), пролеченных с применением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).
- 2. Авторы:** Ряженев Василий Вячеславович. Заведующий кафедрой Регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)
- 3. Место и время внедрения.** ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» в 2018 гг.
- 4. Результаты внедрения:** Положительные. Разработанная методика позволила определить клинико-экономические аспекты применения тикагрелора у российских пациентов с острым коронарным синдромом, пролеченных с применением чрескожного коронарного вмешательства. Данная работа была использована для включения препарата тикагрелор в перечень ОНЛС в 2018 году.

Ответственный за внедрение: Захарова Анастасия

Директор по экономике здравоохранения,
фармакоэкономике и ценообразованию, Россия и Евразия
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»



В.Н. Дембровский

Исполнитель:
Я.А. Сапацинская
8 495 799 56 99
yana.sapatsinskaya @astrazeneca.com

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Общество с ограниченной ответственностью
«АстраЗенека Фармасьютикалз»
г. Москва, 123112, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1.,
Тел. +7 495 799 5699 Факс +7 495 799 5698



Исх. №76/14/10/2019 от 14.10.2019

Акт о внедрении

- 1. Наименование предложения для внедрения:** Методические рекомендации по расчету инкрементального показателя изменения затрат бюджета на одного пациента при введении новой технологии лечения (ИВСЕР) в рамках фармакоэкономического анализа применения препаратов тикагрелор (Брилинта) и клопидогрел у российских пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), пролеченных с применением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).
- 2. Авторы:** Ряженев Василий Вячеславович. Заведующий кафедрой Регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)
- 3. Место и время внедрения.** ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» в 2018 гг.
- 4. Результаты внедрения:** Положительные. Разработанная методика позволила определить клинико-экономические аспекты применения тикагрелора у российских пациентов с острым коронарным синдромом, пролеченных с применением чрескожного коронарного вмешательства. Данная работа была использована для включения препарата тикагрелор в перечень ОНЛС в 2018 году.

Ответственный за внедрение: Захарова Анастасия

Директор по экономике здравоохранения,
фармакоэкономике и ценообразованию, Россия и Евразия
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»



В.Н. Дембровский

Исполнитель:
Я.А. Сапацинская
8 495 799 56 99
yana.sapatsinskaya @astrazeneca.com

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Общество с ограниченной ответственностью
«АстраЗенека Фармасьютикалз»
г. Москва, 123112, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1.,
Тел. +7 495 799 5699 Факс +7 495 799 5698



Исх. №75/14/10/2019 от 14.10.2019

Акт о внедрении

- 1. Наименование предложения для внедрения:** Методические рекомендации по реализации проектов по софинансированию лекарственного обеспечения населения (разделению рисков лекарственного обеспечения населения) на примере пациентов с раком яичников с мутациями в генах BRCA ½ в условиях системы здравоохранения РФ.
- 2. Авторы:** Ряженев Василий Вячеславович. Заведующий кафедрой Регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)
- 3. Место и время внедрения:** ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 2018 г.
- 4. Результаты внедрения:** Положительные. Разработанная методика позволила выявить риски и потенциальные возможности реализации проектов по софинансированию лекарственного обеспечения пациентов с раком яичника в условиях отечественной системы здравоохранения.

Ответственный за внедрение: Швачко Сергей

Директор по экономике здравоохранения,
фармакоэкономике и ценообразованию, Россия и Евразия
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "V.N. Dembrovskiy", written over a horizontal line.

В.Н. Дембровский

Исполнитель:
Я.А. Сапацинская
8 495 799 56 99
yana.sapatsinskaya @astrazeneca.com

ПРИЛОЖЕНИЕ И

Акт о внедрении

1. Наименование предложения для внедрения: «Методические рекомендации по формированию системы управления экономическими рисками реализации государственных программ лекарственного обеспечения населения».

2. Авторы: Ряженев Василий Вячеславович. Заведующий кафедрой Регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

3. Место и время внедрения. ФГБУ «Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи» МЗ РФ в 2020 г.

4. Результаты внедрения:

Положительные.

Разработанные методические рекомендации позволяют снижать вероятность экономических рисков и повышать эффективность лекарственного обеспечения населения на этапе планирования оказания фармацевтической помощи населению РФ.

Генеральный директор
ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России,
д.м.н., профессор

«18» сентября 2020 г.



В.В. Омеляновский

ПРИЛОЖЕНИЕ К

Прогнозирование заболеваемости раком молочной железы с учетом генотипирования по HER2-статусу в республике Башкортостан.

Цель исследования: Клинико-статистический анализ показателей распространенности и заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) с гиперэкспрессией HER2+ в республике Башкортостан с целью выявления популяционных групп пациентов, нуждающихся в терапии препаратом Трастузумаб.

Методы исследования:

Был проведен информационный поиск данных по распространенности и заболеваемости РМЖ, проанализированы следующие клинико-статистические показатели: распространенность злокачественных новообразований, удельный вес больных с I-II, III и IV стадиями опухолевого процесса от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования, летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного, общая летальность (Чиссов, Старинский). Также были проанализированы результаты клинических исследований, относящихся к течению и исходам данного заболевания в разных клинических группах больных, с целью определения вероятности перехода из одного клинического состояния в другое. Построение клинико-статистической модели базировалось на клинических данных, описывающих течение и вероятные исходы в разных клинических группах пациентов с целью определения вероятностей переходов из одного клинического состояния в другое.

Популяционные группы:

В анализ включали взрослое население республики Башкортостан женского пола в возрасте 18 лет + с установленным диагнозом РМЖ. Общая популяционная выборка была подразделена на группы с учетом стадии РМЖ (I-II, III, IV), а также в зависимости от клинического состояния (ремиссия, рецидив, метастазирование и смерть) и HER2 статуса.

Клинико-статистическая модель:

Разработку клинико-статистической модели проводили согласно марковскому моделированию. Учитывали выявленную динамику клинико-статистических показателей, закономерности течения заболевания, клинические результаты в достижении положительных и негативных исходов с учетом вероятности их наступления в зависимости от проводимой терапии. Определяли вероятное распределение пациенток на группы по стадиям РМЖ и клиническим состояниям в зависимости от HER2 статуса.

Результаты:

На первом этапе нами были проанализированы годовые статистические отчеты по заболеваемости, распространенности и смертности в группе пациентов с РМЖ за период с 2000 по 2010 годы в республике Башкортостан.

Как следует из статистических данных, абсолютное число пациентов с РМЖ находящихся под наблюдением в специализированных учреждениях республики Башкортостан в 2010 году составило 11 854 человека. Распространенность заболевания составила 291,9 человек на 100 000 населения. Следует отметить, что данный показатель значительно ниже общероссийского (355,7 на 100 000). Показатель заболеваемости составил 1 309 человек. В результате ретроспективного анализа было выявлено, что в 2009-2010 годах значительно возрос показатель как заболеваемости, так и распространенности РМЖ, что, вероятно, связано с программами ранней диагностики заболевания. Так же, в 2010 году увеличился показатель выявления заболевания на ранних стадиях: 67,8% больных с впервые выявленным РМЖ диагностирована I и II стадии заболевания, у 25,5% пациенток - III, а у 6,6% - IV стадия болезни. (в 2008 году РМЖ диагностирован: I и II стадии заболевания – 64,2, у 26,3% пациенток - III, а у 9,4% - IV стадия болезни). Улучшение показателей ранней диагностики заболевания позволили снизить смертность по причине РМЖ: в 2010 году одногодичная летальность на первом году после установления диагноза составила 7,7%, (9,1% в РФ) общая летальность - 3,9% (4,1% - в РФ). Следует отметить, что ретроспективный анализ показал сходный с общероссийским тренд в увеличении показателя заболеваемости – 3,4%.

Следующим этапом стало прогнозирование числа пациентов, нуждающихся в специализированной медицинской помощи.

Нами было определено число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ нуждающихся в терапии. Так, в 2012 году в республике Башкортостан число больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования (РМЖ) составит 1 368 человек. С учетом данных прогностической модели у 930 будут диагностированы I-II стадии заболевания, у 349 - III стадия, и у 89 - IV стадия заболевания.

На следующем этапе нами было выявлено число вновь выявленных пациентов на 2012 год нуждающихся в терапии препаратом Трастузумаб с учетом прогностических показателей распространенности HER2+ РМЖ, который по экспертным оценкам составляет в республике Башкортостан 16%. Так же нами было проведено распределение пациентов с HER2+ РМЖ по стадиям (ранний Рак Молочной Железы и метастатический Рак Молочной Железы). Так, 198 пациенток с ранним РМЖ и 21 пациентка с метастатическим РМЖ будут иметь HER2+ статус, т.е. число пациентов в рассматриваемой популяции, нуждающихся в фармакотерапии препаратом Трастузумаб составит в 2012 году 219 человек.

Если принять показатели прироста по показателю распространенности заболевания на ближайшие годы постоянным, равным 3,4% в год, то абсолютный показатель распространенности заболевания в 2015 году составит 14 011 пациентов, а заболеваемости - достигнет 1 463 пациентов (табл. 1).

Таблица 1 - Динамика распространенности и заболеваемости населения РФ раком молочной железы с учетом гиперэкспрессии HER2+.

	2012	2013	2014	2015
Распространенность	12 674	13 105	13 550	14 011
Заболеваемость	1 368	1 399	1 431	1 463
Гиперэкспрессия HER2+	219	224	229	234
Ранний РМЖ (HER2+)	198	203	207	212
Метастат. РМЖ (HER2+)	21	21	22	22

При условии постоянных значений вероятностей (I и II стадии заболевания – 68%, III – 25,5%, IV стадия болезни – 6,5%, а также уровень Her2 положительности около 16%) и переходам внутри клинических состояний, уровень заболеваемости пациентов с гиперэкспрессией HER2+ составит к 2015 году 234 человека.

Таблица 2 - Ежегодные вероятности нахождения пациентов с ранним РМЖ в одном из клинических состояний с учетом проведения 1-годовой терапии препаратом Трастузумаб в республике Башкортостан в 2012 году.

Стратегия	Ремиссия	Рецидив	Метастаз	Смерть
Традиционная химиотерапия (198 чел.)	166	6	19	7
Традиционная химиотерапия + Трастузумаб (198 чел.)	179	4	10	5

Так же нами было проведено моделирование вероятностей клинических состояний у пациентов с вновь диагностированным в 2012 году HER2 + статусом в республике Башкортостан с точки зрения проведения традиционной химиотерапии, а также применения адъювантной терапии препаратом Трастузумаб (табл. 2). В результате сравнения двух равных по числу групп

пациентов (по 198 чел. в каждой, значение равно показателю заболеваемости HER2+ РМЖ в республике Башкортостан в 2012 году) выявлено, что ежегодная вероятность перехода в состояние «смерть» в группе пациентов после 1-годичной адъювантной терапии препаратом Трастузумаб, составляет 5 человек. В группе сравнения вероятность умереть по причине РМЖ существует у 7 пациентов. Таким образом, вероятность смерти пациентов в группе сравнения практически на 50% выше, по сравнению с группой лечения Трастузумабом. Так же в группе сравнения выше показатели рецидива заболевания (6 пациентов по сравнению с 4 в группе Трастузумаба) и вероятность метастазирования опухоли (19 пациентов по сравнению с 10 в группе Трастузумаба), то есть 12 пациентов потребуют дополнительного лечения и, соответственно, выделения дополнительных финансовых и иных ресурсов в 2013 году. Следует отметить, что, рассматривая когорту пациентов с установленным диагнозом HER2+ РМЖ в 2012 году и учитывая сохранение ежегодных вероятностей переходов внутри клинических состояний, в группе контроля на 48 пациентов больше, по сравнению с группой лечения Трастузумабом, в период с 2013 по 2016 год потребуют проведения дополнительной терапии.

ПРИЛОЖЕНИЕ Л

Прогнозирование заболеваемости раком молочной железы с учетом генотипирования по HER2-статусу в Новосибирской области

Цель исследования:

Клинико-статистический анализ показателей распространенности и заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) с учетом генотипирования по HER2 статусу в Новосибирской области с целью выявления популяционной группы пациентов, нуждающейся в специализированной медицинской помощи.

Методы исследования:

На начальном этапе исследования был проведен информационный поиск данных по распространенности и заболеваемости РМЖ, проанализированы следующие клинико-статистические показатели: распространенность злокачественных новообразований, удельный вес больных с I-II, III и IV стадиями опухолевого процесса от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования, летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования РМЖ, общая летальность. Построение клинико-статистической модели базировалось на клинических данных, описывающих течение и вероятные исходы в разных клинических группах пациентов с целью определения вероятностей переходов из одного клинического состояния в другое.

Популяционные группы:

В анализ включали взрослое население Новосибирской области женского пола в возрасте 18 лет + с установленным диагнозом РМЖ. Общая популяционная выборка была подразделена на группы с учетом стадии РМЖ (I-II, III, IV), а также в зависимости от клинического состояния (ремиссия, рецидив, метастазирование и смерть).

Клинико-статистическая модель:

Разработку клинико-статистической модели с целью прогнозирования показателей заболеваемости и распространенности РМЖ проводили на основе методики моделирования кинетики потока пациентов (patients flow) согласно марковскому моделированию. Учитывали выявленную динамику клинико-статистических показателей, закономерности течения заболевания у пациенток с РМЖ, а также выделенной подгруппы с гиперэкспрессией HER2, клинические результаты в достижении положительных и негативных исходов с учетом вероятности их наступления. Первоначально определяли вероятное распределение пациенток на группы по стадиям РМЖ и клиническим состояниям. Вероятности событий устанавливали по данным клинических исследований, международных рекомендаций, экспертных оценок.

Результаты:

На первом этапе нами были проанализированы годовые статистические отчеты по заболеваемости, распространенности и показателям смертности в группе пациентов с РМЖ за период до 2011 года в Новосибирской области.

Как следует из статистических данных, абсолютное число пациентов с РМЖ находящихся под наблюдением в специализированных учреждениях Новосибирской области в 2011 году составило 10 765, показатель заболеваемости (зарегистрировано ЗНО) 1 118 человека, взято на учет с впервые в жизни установленным диагнозом 1 070 человек. При этом у 72% больных, с впервые выявленным РМЖ, диагностирована I и II стадии заболевания, у 21% пациенток - III, а у 6,8% - IV стадия болезни. Следует отметить, что у 0,2% пациенток с впервые выявленным диагнозом РМЖ стадийность заболевания не установлена (данный показатель значительно ниже среднероссийского значения, составляющего 1,2%). В 2011 году одногодичная летальность на первом году после установления диагноза составила 7,9% (8,7% в РФ), общая летальность - 4,3% (в РФ - 4,2%). Показатель распространенности заболевания составил 406,2 на 100 000 населения (РФ – 369,5). Следует обратить внимание, что ретроспективный анализ выявил тенденцию к высоким показателям выявляемости РМЖ на ранних стадиях на территории Новосибирской области по сравнению с общероссийскими значениями с учетом временного горизонта 5 лет.

Если принять показатель прироста распространенности заболевания на ближайшие годы постоянным, равным 4,1 % в год (что несколько превышает общероссийские значения, равные 3,4%), то абсолютный показатель распространенности заболевания в 2015 году составит 12 641 пациентов. Рост заболеваемости РМЖ в Новосибирской области превышает общероссийские значения и составляет 4,7% в год (табл. 1).

На втором этапе исследования нами было проведено прогнозирование числа пациентов с HER2+ РМЖ с учетом клинических состояний на территории Новосибирской области. На основании данных о распространенности РМЖ, нами был рассчитан прогноз числа пациентов с ранним РМЖ и гиперэкспрессией HER2+ в 2013 году. Следует отметить, что на территории СФО показатель выявляемости HER2+ РМЖ в 2011 году значительно превысил общероссийские значения и составил 23% (в РФ 18%). Причем, в соответствии с данными моделирования, при раннем раке молочной железы гиперэкспрессия HER2+ выявлялась в 22,5% случаев, а на IV стадии болезни около 30% случаев. Однако, следует отметить наметившуюся в 2012 году тенденцию к снижению данных показателей. В условиях модели предполагалось, что уровень РМЖ выявляемого на ранних стадиях составляет 93%. Так, в результате проведенного нами анализа чувствительности результатов, с учетом текущих данных о снижении уровня HER2 положительности у вновь выявленных пациентов с ранним РМЖ в СФО, выявлено, что

количество пациентов с гиперэкспрессией HER2+ в Новосибирской области в 2013 году с учетом введенных в модель вероятностей будет находиться в пределах от 205 до 239 человек (табл. 2).

Так же нами было проведено моделирование вероятностей наступления клинических состояний (ремиссия, рецидив, метастазирование и смерть) у пациенток с вновь диагностированным в 2013 году ранним РМЖ с HER2 + статусом в Новосибирской области с точки зрения проведения традиционной химиотерапии, а также применения таргетной терапии препаратом трастузумаб. (табл. 3, 4). В результате сравнения двух равных по числу групп пациентов (по 228 чел. в каждой, значение равно показателю заболеваемости в республике Башкортостан в 2013 году с учетом выявления гиперэкспрессии HER2 при РМЖ на уровне 20%) выявлено, что ежегодная вероятность перехода в состояние «смерть» в группе пациентов после 1-годовой адъювантной терапии препаратом трастузумаб, составляет 5 человек. В группе сравнения вероятность умереть по причине РМЖ существует у 8 пациентов. Таким образом, вероятность смерти пациентов в группе сравнения практически на 50% выше, по сравнению с группой лечения трастузумабом. Так же в группе сравнения выше показатели рецидива заболевания (7 пациентов по сравнению с 5 в группе трастузумаба) и вероятность метастазирования опухоли (21 пациент по сравнению с 11 в группе трастузумаба), то есть большее число пациентов потребуют дополнительного лечения и, соответственно, выделения дополнительных финансовых и иных ресурсов в 2014 году.

Таблица 1 - Прогноз динамики распространенности и заболеваемости населения Новосибирской области раком молочной железы

	2013		2014	2015
Распространенность	11 665		12 143	12 641
Заболеваемость	1 226		1 284	1 344

Таблица 2 - Анализ чувствительности результатов. Прогноз заболеваемости ранним РМЖ с гиперэкспрессией HER2+ в 2013 году на территории Новосибирской области

	21%	20%	19%	18%
Заболеваемость (человек)	239	228	217	205

Таблица 3 - Вероятности нахождения пациентов в одном из клинических состояний с учетом проведения 1-годичной адъювантной терапии трастузумабом

Стратегия	Ремиссия	Рецидив	Метастаз	Смерть
Традиционная химиотерапия	0,84	0,03	0,094	0,036
Традиционная химиотерапия + Трастузумаб	0,906	0,02	0,05	0,024

Таблица 4 - Вероятности нахождения пациентов в одном из клинических состояний с учетом проведения 1-годичной терапии трастузумабом в Новосибирской области

Стратегия	Ремиссия	Рецидив	Метастаз	Смерть
Традиционная химиотерапия (228 чел.)	192	7	21	8
Традиционная химиотерапия + Трастузумаб (228 чел.)	207	5	11	5

ПРИЛОЖЕНИЕ М

Расчет стоимости 48-недельного курса лечения ХГС с применением пегилированного интерферона альфа-2b с учетом ПРИП.

Масса тела пациента, кг	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
Необходимое количество препарата из расчета дозы 1,5 мкг/кг, мкг	60	67,5	75	82,5	90	97,5	105	112,5	120	127,5	135	142,5	150
Подходящая дозировка в 1 единице отпуска препарата, мкг	80	80	80	100	100	100	120	120	120	150	150	150	150
Количество нерационально используемого препарата, мкг	20	12,5	5	17,5	10	2,5	15	7,5	0	22,5	15	7,5	0
Цена дозирования препарата (ЖНВЛП), руб.	8000,15	8000,15	8000,15	10630,41	10630,41	10630,41	9795,14	9795,14	9795,14	8804,94	8804,94	8804,94	8804,94
Стоимость 1 мкг в указанной единице отпуска препарата, руб.	100,00	100,00	100,00	106,30	106,30	106,30	81,63	81,63	81,63	58,70	58,70	58,70	58,70
Стоимость нерационально используемого препарата на 1 введение, руб.	2000,04	1250,02	500,01	1860,32	1063,04	265,76	1224,39	612,20	0,00	1320,74	880,49	440,25	0,00
Стоимость курса терапии в течение 48 нед, руб.	384007,20	384,007,20	384007,20	510259,68	510259,68	510259,68	470166,72	470166,72	470166,72	422637,12	422637,12	422637,12	422637,12
Стоимость нерационально используемого препарата на 48-недельный курс, руб.	96001,80	60001,13	24000,45	89295,44	51025,97	12756,49	58770,84	29385,42	0,00	63395,57	42263,71	21131,86	0,00

ПРИЛОЖЕНИЕ Н**Акт о внедрении**

1. Наименование предложения для внедрения: Методические рекомендации по оценке экономических рисков лекарственного обеспечения отдельных групп населения с построением клинико-статистической прогнозной модели показателей заболеваемости и распространенности (Акт о внедрении ООО «ТАЕКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛС» от 21.09.2020).
2. Авторы: Ряженев Василий Вячеславович. Заведующий кафедрой Регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
3. Место и время внедрения. ООО «ТАЕКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛС» в 2020 гг.
4. Результаты внедрения: Положительные. Разработанная методика позволяет оценивать экономические риски лекарственного обеспечения отдельных групп населения с рядом социально-значимых заболеваний. Данная методика используется компанией на регулярной основе.

Ответственный за внедрение: Ягубов Сергей Аркадьевич

Директор по обеспечению
доступа к лекарственным
препаратам

«21» сентября 2020

К.Д. Данишевский

