

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-1-23-34

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭВЕРОЛИМУСА ДЛЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У DE NOVO РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В РОССИИ

Н.А. Авксентьев^{1, 2}, Е.В. Деркач^{2, 3}, Е.И. Прокопенко⁴

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт
Министерства финансов Российской Федерации»,
Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы
при Президенте Российской Федерации»,
Москва, Российская Федерация

³ АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении»,
Москва, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
имени М.Ф. Владимирского»,
Москва, Российская Федерация

На сегодняшний день за счет средств федеральной программы высокочрезвычайных нозологий (ВЗН) пациенты после трансплантации почки могут получать микофенолата мофетил (МФФ), микофеноловую кислоту (МФК), циклоспорин (ЦСА) и такролимус (ТАК). Применение эверолимуса (ЭВЛ) в комбинации со сниженной дозой ингибиторов кальциневрина обладает рядом преимуществ по сравнению с использованием МФФ или МФК в комбинации с полной дозой ЦСА или ТАК. **Целью** настоящей работы является проведение комплексного фармакоэкономического исследования применения ЭВЛ для иммуносупрессивной терапии у взрослых *de novo* реципиентов почечного трансплантата по сравнению с текущей практикой иммуносупрессивной терапии, оплачиваемой за счет средств программы ВЗН, в условиях Российской Федерации. **Материалы и методы.** Для проведения исследования был выбран метод «минимизация затрат», так как, согласно опубликованным клиническим исследованиям, эффективность схем иммуносупрессивной терапии на основе ЭВЛ и МФК является сопоставимой. Расходы учитывались за три года. Дополнительно был проведен анализ влияния на бюджет программы ВЗН на период 2020–2022 гг. **Результаты.** Расходы на лекарственную терапию при использовании схемы на основе ЭВЛ за три года составляют 502 785 руб., что на 508 493 руб. (50,3%) меньше по сравнению с расходами на лекарственную терапию при использовании схем, финансируемых за счет средств программы ВЗН в текущей практике. Включение ЭВЛ в программу ВЗН позволит сократить ее расходы на 91 млн руб. в первый год после включения (2020), на 181 млн руб. – во второй год (2021) и на 262 млн рублей – в третий год (2022). Всего за период трех лет расходы программы ВЗН могут быть уменьшены на 533 млн руб., или на 48,6%. **Заключение.** Применение схем на основе ЭВЛ является ресурсосберегающим методом ведения *de novo* реципиентов почечного трансплантата по сравнению со схемами, финансируемыми за счет средств программы ВЗН в текущей практике.

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, эверолимус, микофеноловая кислота, циклоспорин, такролимус, минимизация затрат, анализ влияния на бюджет.

Для корреспонденции: Авксентьев Николай Александрович. Адрес: 127006, Москва, Настасьинский переулок, д. 3, стр. 2.
Тел. (495) 699-74-14. E-mail: na@nifi.ru

For correspondence: Avxentyev Nikolay Alexandrovich. Address: p. 2, 3, Nastasyinsky Lane, Moscow, 127006, Russian Federation.
Tel. (495) 699-74-14. E-mail: na@nifi.ru

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF EVEROLIMUS IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY FOR DE NOVO KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS IN RUSSIA

N.A. Avxentyev^{1, 2}, E.V. Derkach^{2, 3}, E.I. Prokopenko⁴

¹ Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Russian Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russian Federation

³ National Center for Health Technology Assessment, Moscow, Russian Federation

⁴ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Currently, patients after kidney transplantation can receive mycophenolate mofetil (MPM), mycophenolic acid (MPA), cyclosporine (CSA) and tacrolimus (TAC) through the Federal High-cost Nosologies Program (VZN) in Russia. Use of everolimus (EVL) in combination with a reduced dose of calcineurin inhibitors has some advantages over the current practice of immunosuppressive therapy that is financed through VZN. **Aim:** to conduct a comprehensive pharmacoeconomic research of using EVL for immunosuppressive therapy of adult *de novo* kidney transplantation recipients in comparison with the current immunosuppressive therapy practice that is covered by the VZN Program in the Russian Federation. **Materials and methods.** According to the latest clinical data, effectiveness of immunosuppressive therapy schemes based on EVL and MPA is comparable, which allows to use 'cost minimization' method for pharmacoeconomic research. We also performed budget impact analysis of the VZN Program expenditures for a period of 2020–2022. **Results.** The three-year medication costs of using EVL-based immunosuppressive scheme were 502,785 RUB, which was 508,493 RUB (50.3%) less than medication costs of using MPA-based schemes that are covered by the VZN Program in current practice. The inclusion of EVL to the VZN Program will reduce its costs by 90 million RUB during the first year (2020), by 181 million RUB – during the second year (2021), and by 262 million RUB during the third year (2022). In three years VZN Program costs could be reduced by 533 million RUB (48.6%). **Conclusion.** Use of EVL is a cost-saving approach for immunosuppressive therapy of adult *de novo* kidney transplant recipients, compared to MPA-based schemes, that are covered by the VZN Program in current practice in Russia.

Key words: kidney transplantation, immunosuppressive therapy, everolimus, mycophenolic acid, cyclosporine, tacrolimus, cost minimization, budget impact analysis.

ВСТУПЛЕНИЕ

В 2017 г. в Российской Федерации было проведено 1175 операций по трансплантации почки, что на 25% больше, чем в 2013 г. При этом общее число пациентов с пересаженной почкой в 2017 г. составило 9658 человек, что на 45% больше по сравнению с 2013 г. [1].

После трансплантации почки у всех пациентов необходимо применение иммуносупрессивной терапии с целью профилактики отторжения пересаженного органа. С 2008 г. доступность иммуносупрессивных препаратов для пациентов в Российской Федерации обеспечивается через программу обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами, получившую распространенное название «Программа высокотратных нозологий» (ВЗН). В настоящее время в программу ВЗН для пациентов после трансплантации органов и тканей входят 4 лекарственных препарата: микофенолата мофетил, микофеноловая кислота (МФК), циклоспорин (ЦСА) и такролимус (ТАК)¹.

Отечественные клинические рекомендации 2013 г. [2] указывают, что более сильная иммуносупрессивная терапия может снизить риск отторжения трансплантата, но также может увеличить риск инфекций и возникновения опухолей. В связи с этим крайне важным является обеспечение доступности максимального числа различных вариантов иммуносупрессивной терапии, что позволит осуществить оптимальный выбор терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Эверолимус (ЭВЛ) – ингибитор пролиферативного сигнала, который показан для иммуносупрессии у больных после пересадки почки [2–4]. Одним из преимуществ применения ЭВЛ является возможность понижения дозировки ингибиторов кальциневрина, что позволяет снизить нефротоксичность лечения, связанную с данными препаратами, а в долгосрочной перспективе – уменьшить риск развития злокачественных новообразований. ЭВЛ выпускается в форме таблеток по 0,25; 0,5; 0,75 и 1 мг, а также с недавнего

¹ Распоряжение Правительства РФ от 23.10.2017 № 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

времени – в форме диспергируемых таблеток по 0,1 и 0,25 мг [5], что позволяет применять данный препарат у ослабленных больных.

Эффективность иммуносупрессивной терапии на основе схем с использованием ЭВЛ (в комбинации со сниженными дозами ингибиторов кальциневрина, индукционной терапией и кортикостероидами) по сравнению со схемами на основе МФК (в комбинации со стандартными дозами ингибиторов кальциневрина, индукционной терапией и кортикостероидами) изучалась в открытом рандомизированном исследовании TRANSFORM [6], которое проводилось в 187 центрах и охватывало 2037 *de novo* реципиентов почечного трансплантата. Первичными конечными точками для оценки эффективности сравниваемых схем лечения в данном исследовании были частота острого отторжения трансплантата, подтвержденного биопсией, и частота снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) ниже 50 мл/мин/1,73 м². По состоянию на 12 мес. после начала терапии (последние опубликованные данные исследования) по обоим указанным критериям не было выявлено статистически значимых различий между рассматриваемыми схемами лечения. Также не было выявлено различий с точки зрения частоты потери трансплантата и частоты смерти пациентов.

С точки зрения безопасности сравниваемых альтернатив в исследовании TRANSFORM было установлено, что частота развития нежелательных явлений, в т. ч. тяжелых, была сопоставима между группами ЭВЛ и МФК, однако профиль нежелательных явлений различался [6]. Наиболее сильные различия наблюдались в частоте интерстициальных заболеваний легких (относительный риск для ЭВЛ против МФК составил 3,66; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,02–13,08), стоматита и язв в ротовой полости (ОР = 3,71; 95% ДИ: 2,35–5,95). В свою очередь, частота ЦМВ-инфекции в группе ЭВЛ оказалась существенно ниже по сравнению с группой МФК (ОР = 0,27; 95% ДИ: 0,19–0,38); статистически значимые различия в пользу ЭВЛ также были установлены и с точки зрения частоты развития ВК-инфекции (ОР = 0,54; 95% ДИ: 0,38–0,77). Значимое снижение риска ЦМВ-инфекции и ВК-вирусной инфекции обусловлено механизмом действия ЭВЛ (воздействием на mTOR-киназу вирусов) и является серьезным преимуществом применения ЭВЛ *de novo* после трансплантации почки, поскольку развитие вирусных инфекций ассоциировано как с увеличением риска потери трансплантатов и смерти реципиентов, так и с увеличением общей стоимости лечения.

В исследовании TRANSFORM частота отмены первоначально назначенного варианта терапии была выше в группе ЭВЛ по сравнению с группой МФК:

23,0 против 11,9% соответственно (ОР = 1,94; 95% ДИ: 1,58–2,37) [6].

В более раннем открытом рандомизированном исследовании [7] сравнивались схема ЭВЛ + редуцированная доза ЦСА (+ индукционная терапия ± кортикостероиды)² против схемы МФК + стандартная доза ЦСА (остальные компоненты те же). В этой работе также были получены выводы об отсутствии различий между рассматриваемыми вариантами с точки зрения частоты неудачи терапии, которая, согласно протоколу исследования, определялась как развитие острого отторжения трансплантата, подтвержденного биопсией, потеря трансплантата, смерть или потеря связи с пациентом. С точки зрения безопасности и частоты отмены терапии вследствие нежелательных явлений результаты исследования [7] близки к результатам исследования TRANSFORM [6].

Таким образом, в серии крупных клинических исследований было доказано, что режим иммуносупрессии на основе ЭВЛ позволяет без риска отторжения использовать более низкие экспозиции ингибиторов кальциневрина, и следовательно, предотвратить негативные последствия этого класса препаратов на трансплантат почки при длительной поддерживающей терапии. С клинической точки зрения применение ЭВЛ для иммуносупрессивной терапии в условиях Российской Федерации представляет собой важную альтернативу существующей стандартной иммуносупрессии для обеспечения улучшения отдаленных результатов трансплантации почки и является востребованным.

На сегодняшний день в Российской Федерации ЭВЛ в основном предоставляется за счет средств программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) и региональной льготы, однако доступность дорогостоящих препаратов за счет средств данных программ ниже по сравнению с препаратами, включенными в программу ВЗН. Для включения ЭВЛ в программу ВЗН необходимо проведение клинико-экономического исследования применения данного лекарственного препарата в условиях Российской Федерации.

При этом несмотря на то что в общем здравоохранение характеризуется ресурсоемким технологическим прогрессом, который приводит к росту расходов во времени (что существенно отличается от большинства традиционных видов производства товаров и услуг, где технологический прогресс в основном является ресурсосберегающим и способствует снижению расходов) [8], согласно п. 3.1 Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых

² В исследовании рассматривалось 2 схемы с ЭВЛ: для достижения целевой концентрации ЭВЛ 3–8 и 6–12 нг/мл.

для оказания медицинской помощи³, включение лекарственных препарата в перечень дорогостоящих лекарственных препаратов не должно приводить к увеличению объемов бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете на соответствующий финансовый год и плановый период. Таким образом, включение ЭВЛ в программу ВЗН возможно лишь в случае, если затраты, связанные с его применением, окажутся ниже текущих расходов программы.

Следует отметить, что фармакоэкономическая оценка применения ЭВЛ в качестве иммуносупрессивной терапии после пересадки почки в условиях Российской Федерации уже проводилась [9, 10], однако последние опубликованные исследования относятся к 2015 г. Соответственно, их результаты в настоящее время не могут быть признаны актуальными вследствие изменения цен на лекарственные препараты, в том числе в силу появления воспроизведенных аналогов.

Целью настоящей работы является проведение комплексного фармакоэкономического исследования применения ЭВЛ для иммуносупрессивной терапии у взрослых *de novo* реципиентов почечного трансплантата по сравнению с текущей практикой иммуносупрессивной терапии, оплачиваемой за счет средств программы ВЗН, в условиях Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения фармакоэкономического исследования были использованы методы минимизации затрат и анализа влияния на бюджет. Выбор метода минимизации затрат обусловлен тем, что в исследованиях TRANSFORM [6] и [7] была показана равная эффективность схем с использованием ЭВЛ и с использованием МФК (как в комбинации с ЦСА, так и в комбинации с ТАК). Горизонт исследования составил три года, что обусловлено практикой трехлетнего бюджетного планирования в Российской Федерации.

Для проведения исследования рассматривались следующие схемы иммуносупрессивной терапии:

1. ЭВЛ в комбинации с редуцированной дозой ЦСА (далее – схема терапии ЭВЛ + рЦСА).
2. Текущая практика иммуносупрессивной терапии, оплачиваемой за счет средств программы ВЗН, в т. ч.:
 - 2.1. МФК в комбинации со стандартной дозой ЦСА (далее – схема терапии МФК + ЦСА);
 - 2.2. МФК в комбинации с ТАК (далее – схема терапии МФК + ТАК).

Следует отметить, что хотя клинические рекомендации [4] предусматривают применение индукционной терапии, а также глюкокортикоидов в комбинации с каждой из указанной схем (т. е. по сути данные схемы являются трех- или четырехкомпонентными), эти препараты не включены в программу ВЗН, и мы приняли решение не учитывать расходы на их применение в настоящем исследовании. Кроме того, мы не рассматривали схемы иммуносупрессивной терапии с использованием микофенолата мофетила, так как данный препарат в 2018 г. за счет средств программы ВЗН не закупался [11]. Также не рассматривалась возможность применения ЭВЛ в комбинации с ТАК, так как такая схема не предусмотрена российской инструкцией по медицинскому применению ЭВЛ [3].

Режим применения рассматриваемых препаратов, который был использован в базовом сценарии исследования (табл. 1), соответствует российским инструкциям по их медицинскому применению [3, 12, 13], кроме ЦСА (экспертная оценка). При этом инструкция по применению ЭВЛ содержит рекомендации относительно целевой концентрации ЦСА в случае его применения в комбинации с ЭВЛ:

- для 1 месяца после начала иммуносупрессивной терапии (трансплантации): 100–200 нг/мл;
- для 2–3 мес.: 75–150 нг/мл;
- для 4–5 мес.: 50–100 нг/мл;
- начиная с 6 мес.: 25–50 нг/мл.

Таблица 1

Режим применения иммуносупрессивной терапии
Dosage of immunosuppressive therapy

Мес. после трансплантации	ЭВЛ + рЦСА		МФК + ЦСА		МФК + ТАК	
	ЭВЛ, мг/сут	рЦСА, мг/кг/сут	МФК, мг/сут	ЦСА, мг/кг/сут	МФК, мг/сут	ТАК, мг/кг/сут
1	1,50	5,5	1440	5,5	1440	0,3
2–3	1,50	4,125	1440	5,5	1440	0,3
4–5	1,50	2,75	1440	5,5	1440	0,3
6 и далее	1,50	1,375	1440	4,0	1440	0,3
Источник	[3]	Расчет на основе экспертной оценки	[12]	Экспертная оценка	[12]	[13]

³ Утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 28.08.2014 № 871 (ред. от 29.10.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

Для определения ежедневной дозировки ЦСА в мг в случае его применения совместно с ЭВЛ мы предположили, что снижение концентрации достигается путем соответствующего снижения дозы в процентах по отношению к предыдущему уровню. При этом для расчета количества активного вещества на одного пациента в базовом сценарии было предположено, что средний вес больных составляет 70 кг.

На основе данной информации мы рассчитали потребность в количестве активного вещества (в мг на 1 пациента) для каждого из указанных препаратов, применяемых в рассматриваемых схемах, в первый, второй и третий год после начала иммуносупрессивной терапии (табл. 2).

Однако необходимо учитывать, что несмотря на доказанную равную эффективность иммуносупрессивной терапии с использованием схем на основе ЭВЛ и МФК, в исследовании TRANSFORM [6] частота случаев отмены первоначально выбранной схемы терапии статистически значимо различалась между когортами пациентов, принимавших данные лекарственные препараты⁴. В частности, к концу 12 мес. терапию ЭВЛ продолжали 72,1% пациентов, а терапию с использованием МФК – 81% [6]. Согласно предоставленным компанией «Новартис

фарма» данным, к 24 мес. указанные частоты в исследовании TRANSFORM составили 64,9 и 73,9% соответственно (data on file). Более высокая частота случаев отмены первоначально выбранной схемы иммуносупрессивной терапии при использовании ЭВЛ, скорее всего, связана с различиями в профилях безопасности между ЭВЛ и МФК.

Для учета возможных различий в частоте отмены первоначально выбранной схемы терапии мы рассчитали долю пациентов, которые в среднем за год продолжают лечение с использованием схем на основе ЭВЛ и МФК (табл. 3). При этом для каждой схемы вероятность отмены терапии в третьем году была принята равной вероятности отмены за второй год.

Анализ «минимизация затрат»

В базовом сценарии для расчета затрат на ведение одного пациента при использовании рассматриваемых схем терапии за трехлетний период мы сложили расходы на применение каждого из входящих в данную схему препаратов за каждый год с учетом возможности отмены первоначально выбранной терапии, т. е.:

$$Cost_i = \sum_j \sum_t Dose_{ijt} \cdot \%OnTreatment_{it} \cdot Price_j,$$

Таблица 2

Полный курс лекарственной терапии, мг на 1 пациента
Total medication course, mg per 1 patient

Год после трансплантации	ЭВЛ + рЦСА		МФК + ЦСА		МФК + ТАК	
	ЭВЛ	рЦСА	МФК	ЦСА	МФК	ТАК
1	547,5	61 479,7	525 600	118 168,8	525 600	7665,0
2	547,5	35 131,3	525 600	102 200,0	525 600	7665,0
3	547,5	35 131,3	525 600	102 200,0	525 600	7665,0
Итого	1642,5	131 742,2	1 576 800	322 568,8	1 576 800	22 995,0

Таблица 3

Доля пациентов, которые в среднем за год получают лечение с использованием ЭВЛ или МФК, % от числа приступивших к лечению в начале первого года

The average proportion of patients on treatment with EVL or MPA, % of patients who started treatment at the beginning of the 1st year

Год после начала терапии	ЭВЛ + рЦСА	МФК + ЦСА; МФК + ТАК
1	86,05	90,50
2	68,50	77,45
3	61,66	70,66

Примечание. Оценка средней доли пациентов, продолжающих терапию в год t , была получена путем усреднения значений доли пациентов, находящихся на терапии на момент начала года t и $t + 1$. Например, для первого года терапии с использованием ЭВЛ + рЦСА: $(100\% + 72,1\%)/2 = 86,05\%$, где 100% – доля пациентов на терапии на момент начала первого года, 72,1% – доля пациентов на момент начала второго года по данным исследования TRANSFORM [6].

Note. % patients on treatment in year t was estimated by calculating mean of patients on treatment in the beginning of year t and $t + 1$. For example, for the 1st year of therapy with EVL + CSA: $(100\% + 72,1\%)/2 = 86,05\%$, where 100% – is % patients on treatment in the beginning of the first year, 72,1% – % patients on treatment in the beginning of the 2nd year, according to TRANSFORM study [6].

⁴ Аналогичные выводы были получены и в исследовании [7].

где i – схемы терапии (ЭВЛ + рЦСА, МФК + ЦСА или МФК + ТАК), j – лекарственный препарат (ЭВЛ, МФК, ЦСА или ТАК), t – год после начала терапии (1, 2 или 3); $Cost_i$ – расходы на i схему лекарственной терапии за три года; $Dose_{ijt}$ – полный годовой курс лекарственного препарата j в схеме i в год t в мг (табл. 2); $\%OnTreatment_{it}$ – доля пациентов, которые в среднем за год t получают лечение с использованием схемы i (табл. 3); $Price_j$ – цена на лекарственный препарат j .

Все затраты дисконтировались по ставке 5% годовых [14].

В альтернативных сценариях модели параметр $\%OnTreatment_{it}$ для всех схем и всех лет был принят равным 100%, т. е. затраты учитывались на полный трехлетний курс лекарственной терапии. В таком случае не учитываются возможные различия в частоте выбытия пациентов с первоначально назначенного варианта терапии, однако это позволяет проверить, насколько разница в расходах на одного пациента зависит от различий в частоте отказа от терапии.

Цены на лекарственные препараты в базовом сценарии соответствуют медианам зарегистрированных в государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) цен [5] в расчете на 1 мг активного вещества с поправкой на НДС (10%) и среднее значение предельной торговой надбавки в субъектах РФ по состоянию на III квартал 2018 года, по данным ФАС России (12,1%) [15]. При этом модель позволяет использовать и иные варианты цен, включая минимальную, среднюю и максимальную зарегистрированную цены, а также фактические минимальные,

средневзвешенные или максимальные цены закупок МФК, ЦСА и ТАК в рамках программы ВЗН за 2018 г. (цены государственных закупок [11]). Цены закупок не корректировались на НДС и торговую надбавку, так как они уже их включают. Полная информация о ценах на лекарственные препараты, которые можно использовать в модели, сведена в табл. 4.

Для оценки расходов на иммуносупрессивную терапию, применяемую в текущей практике за счет средств ВЗН, мы оценили приблизительное распределение пациентов между схемами терапии с использованием ЦСА и ТАК. Для этого мы разделили общий объем закупок данных препаратов за счет средств программы ВЗН в 2018 г. (в мг) на теоретическую потребность в каждом из лекарственных препаратов на первый год терапии после пересадки почки⁵ (табл. 5).

Таким образом, в текущей практике ЦСА получают 35% пациентов, а ТАК – 65%. Соответственно, для оценки расходов на иммуносупрессивную терапию в текущей практике можно использовать следующую формулу:

$$Cost_{CurrPr} = 0,35Cost_{MPA + CSA} + 0,65Cost_{MPA + TAC},$$

где $Cost_{CurrPr}$ – затраты на одного пациента в текущей практике; $Cost_{MPA + CSA}$ – затраты на применение схемы МФК + ЦСА; $Cost_{MPA + TAC}$ – затраты на применение схемы МФК + ТАК.

Наконец, разница в затратах при применении схемы ЭВЛ + рЦСА по сравнению с текущей практикой иммуносупрессивной терапии, финансируемой за счет средств программы ВЗН, определяется по формуле:

Таблица 4

Цены на лекарственные препараты, руб./мг
Medication prices, RUB/mg

МНН	ЭВЛ	ЦСА	ТАК	МФК
ГРЛС медиана	340,87	1,22	51,08	0,27
ГРЛС минимум	320,63	0,72	25,95	0,23
ГРЛС средняя	340,20	1,44	69,12	0,30
ГРЛС максимум	359,10	2,43	202,63	0,61
Закупки минимум	Не закупается	0,44	31,17	0,25
Закупки средневзвешенная		0,54	57,69	0,25
Закупки максимум		0,60	79,45	0,25

Примечание. По каждому препарату учитывались только те формы выпуска, которые используются для иммуносупрессивной терапии. При анализе цен ГРЛС были удалены дубликаты записей, а также неактуальные (измененные) цены. Цены ГРЛС скорректированы на НДС (10%) и торговую надбавку (12,1%). При анализе государственных закупок рассматривались только закупки за счет программы ВЗН в 2018 г. [11].

Note. For every medication only those forms of release that are used for immunosuppressive therapy were considered. When analyzing the Registry prices, all duplicate records, as well as out-of-date (or modified) prices were not taken into account. Registry prices were adjusted to VAT (10%) and trade allowance (12,1%). When analyzing federal procurements, only those contracts that were financed by the VZN Program in 2018 were taken into account [11].

⁵ Представленные расчеты необходимо интерпретировать с осторожностью, так как у пациентов после трансплантации иных органов и тканей режимы применения рассматриваемых лекарственных препаратов отличаются.

Таблица 5

Определение доли пациентов, получающих схемы с использованием ЦСА и ТАК за счет средств ВЗН в 2018 г.

Analyzing the proportion of patients receiving CSA and TAC at the expense of the VZN Program

МНН	Объем закупок за счет средств программы ВЗН, мг	Полный годовой курс лекарственной терапии, мг на 1 пациента	Оценка количества пациентов, на которых закуплен препарат, чел. (%)
ЦСА	152 761 058	118 168,8	1293 (35%)
ТАК	18 521 537	7665,0	2416 (65%)
Итого	—	—	3709 (100%)

$$CostDiff = Cost_{EVL + rCSA} - Cost_{CurrPr}$$

где $CostDiff$ – разница в затратах при применении схемы ЭВЛ + рЦСА по сравнению с текущей практикой; $Cost_{EVL + rCSA}$ – затраты на применение схемы ЭВЛ + рЦСА.

Анализ влияния на бюджет

Анализ влияния на бюджет проводился на период 2020–2022 гг., так как в случае включения ЭВЛ в программу ВЗН в 2019 г. пациенты смогут его получить за счет средств программы не ранее 2020 г. Для проведения анализа влияния на бюджет была проведена оценка численности пациентов, которые в случае включения ЭВЛ в программу ВЗН смогут получать схему ЭВЛ + рЦСА вместо одной из схем, финансируемых на сегодняшний день за счет программы ВЗН.

Для этого на первом этапе был составлен прогноз числа трансплантаций почки в Российской Федерации на период до 2022 г. (рис. 1). Прогноз основан на данных официальной статистики [1] при условии сохранения ежегодного темпа прироста числа трансплантаций на уровне среднегодового значения за 2006–2017 гг.: 7,04%.

Следует отметить, что не всем *de novo* реципиентам почечного трансплантата показано применение ЭВЛ. В частности, инструкция по медицинскому применению данного препарата [3] указывает, что применение ЭВЛ возможно только у пациентов с низким и средним иммунологическим риском. Согласно клиническим рекомендациям 2013 г. [2], противопоказаниями для применения ЭВЛ также являются тяжелая гиперлипидемия, тяжелая гипертриглицеридемия, индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$, протеинурия $>800 \text{ мг/сут}$.

Поэтому для определения числа *de novo* реципиентов почечного трансплантата, у которых в случае включения ЭВЛ в программу ВЗН возможно применять схему ЭВЛ + рЦСА вместо одной из схем, финансируемых на сегодняшний день за счет программы, мы умножили прогноз числа трансплантаций в РФ на 35% – параметр, отражающий долю пациентов, у которых возможно применение ЭВЛ. Значение данного параметра было определено экспертным путем.

В итоге расчетное число *de novo* реципиентов почечного трансплантата, которые смогут приступить к терапии с использованием ЭВЛ в 2020 г., составило 504 чел., в 2021 г. – 540 чел., а в 2022 г. – 578 чел.

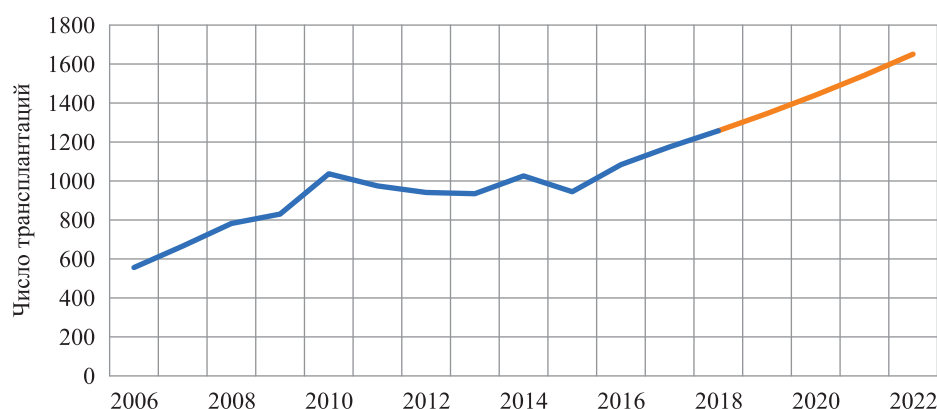


Рис. 1. Фактическое значение (2006–2017 гг.) и прогноз (2018–2022 гг.) числа трансплантаций почки в Российской Федерации

Fig. 1. Actual number (2006–2017) and forecast (2018–2022) of kidney transplantations in the Russian Federation⁶

⁶ An actual number of kidney transplants is shown vertically (the amount is in the interval 0–1800), depending on the year (from 2006–2022).

Для определения расходов бюджета в 2020 г. расчетное число пациентов, приступающих к лечению в 2020 году, было умножено на прямые медицинские расходы, связанные с применением схемы ЭВЛ + рЦСА или схем из текущей практики в течение первых 12 мес. терапии:

$$Budget_{i,2020} = Patients_{2020} \cdot Cost_i^1,$$

где $Budget_{i,2020}$ – расходы бюджета при применении варианта терапии i в 2020 г.; $Patients_{2020}$ – число пациентов, приступающих к терапии в год в 2020 г.; $Cost_i^1$ – расходы за первый год ведения пациента с использованием варианта терапии i .

Для определения расходов бюджета в 2021 г. учитывались расходы как на терапию новых пациентов (т. е. приступающих к терапии в 2021 г.), так и расходы на продолжение терапии пациентов, которые начали лечение в 2020 г.:

$$Budget_{i,2021} = Patients_{2021} \cdot \frac{Cost_i^1}{1,05} + Patients_{2020} \cdot (Cost_i^2 - Cost_i^1),$$

где $Cost_i^2$ – расходы за первые два года ведения пациента с использованием варианта терапии i . Все остальные обозначения см. выше.

Заметим, что второй множитель из формулы разделен на 1,05 для дисконтирования расходов к одному периоду: 2020 г. (расходы на пациентов, которые приступили к терапии в 2020 г., уже включают соответствующее дисконтирование).

Расходы бюджета за 2022 г. определялись аналогично:

$$Budget_{i,2022} = Patients_{2022} \cdot \frac{Cost_i^1}{1,05^2} + Patients_{2021} \cdot \frac{Cost_i^2 - Cost_i^1}{1,05} + Patients_{2020} \cdot (Cost_i^3 - Cost_i^2).$$

Итоговое влияние на бюджет программы ВЗН было определено как разница в расходах на терапию указанного выше числа пациентов, приступающих к лечению в 2020–2022 гг., с использованием схемы ЭВЛ + рЦСА по сравнению с лечением этих пациентов с использованием схем, финансируемых за счет программы ВЗН в текущей практике.

Анализ чувствительности

В ходе проведения однофакторного анализа чувствительности рассматривались два ключевых результата настоящего исследования: разница в расходах на одного пациента при применении схемы ЭВЛ + рЦСА

по сравнению с текущей практикой, а также итоговое влияние на бюджет при включении ЭВЛ в программу ВЗН за период 2020–2022 гг. Изменение данных результатов оценивалось при колебании следующих основных параметров модели:

- изменение цены на ЭВЛ в диапазоне $\pm 50\%$ от базового значения;
- использование различных вариантов цен на ЦСА, МФК и ТАК (все варианты из табл. 4, при этом предполагалось использование одного и того же варианта для всех МНН);
- без учета выбытия пациентов с первоначально назначенной терапией (т. е. при осуществлении расчета затрат на полный курс лекарственной терапии за 3 года);
- изменение дозировок ЭВЛ, ТАК, ЦСА и МФК в диапазоне $\pm 50\%$ от базового значения (дозировки изменялись для каждого МНН по отдельности, но одновременно для всех схем, где применяется данный МНН);
- изменение веса пациента в границах 50–100 кг;
- изменение доли пациентов, получающих в текущей практике ТАК за счет средств программы ВЗН, среди пациентов, получающих любой ингибитор кальциневрина за счет средств ВЗН, в границах 35–90%;
- изменение среднего ежегодного темпа прироста количества трансплантаций на период 2018–2022 гг. в границах от -10 до $+20\%$ в год;
- изменение доли пациентов после трансплантации почки, которые могут быть пролечены с использованием ЭВЛ в границах 10–60%;

При этом последние два параметра не оказывают влияния на разницу в затратах в расчете на одного пациента, так как они определяют исключительно количество пациентов, которые смогут приступить к терапии с использованием ЭВЛ в случае его включения в программу ВЗН. Поэтому при проведении анализа чувствительности разницы в расходах данные параметры не учитывались.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Стоимость годового курса лекарственной терапии

В соответствии с Правилами формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи⁷, при проведении клинико-экономического исследования необходимо отдельно указать

⁷ Утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 28.08.2014 № 871 (ред. от 29.10.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

стоимость курса или годового лечения с использованием сравниваемых схем.

Стоимость (полного) годового курса лекарственной терапии при использовании схемы ЭВЛ + рЦСА составляет 261 371 руб. в расчете на одного пациента (табл. 6). Это на 185 570 руб., или 41,5%, меньше, чем расходы на полный годовой курс лекарственной терапии с использованием схем МФК + ЦСА и МФК + ТАК, финансируемых за счет средств программы ВЗН в текущей практике (446 941 руб.).

Анализ «минимизация затрат»

Расходы на лекарственную терапию при использовании схемы ЭВЛ + рЦСА за три года составляют 502 785 руб., что на 508 493 руб. (50,3%) меньше, по сравнению с расходами на лекарственную терапию при использовании схем, финансируемых за счет средств программы ВЗН в текущей практике: МФК + ЦСА и МФК + ТАК (табл. 7). При этом расходы на 1 пациента за три года при использовании схемы ЭВЛ + рЦСА меньше, чем при использовании любой из схем, применяемых в текущей практике.

Экономия расходов при использовании схемы ЭВЛ + рЦСА возникает за счет возможности снижения дозировки ингибитора кальциневрина в данной схеме.

Анализ влияния на бюджет

В случае включения ЭВЛ в программу ВЗН в 2019 г. расходы программы в первый год после включения (2020) на применение схемы ЭВЛ + рЦСА составят 113 млн руб. За счет дальнейшего накопления пациентов, получающих эту схему терапии, расходы на применение ЭВЛ + рЦСА увеличатся до 191 млн руб. в 2021 г. и до 259 млн руб. в 2022 г. (табл. 8).

Вместе с тем расходы на терапию такого же числа пациентов с использованием схем, финансируемых за счет средств программы ВЗН в текущей практике, являются более высокими и составляют от 204 млн руб. в 2020 г. до 521 млн руб. в 2022 г. (табл. 8).

Таким образом, включение ЭВЛ в программу ВЗН позволит сократить ее расходы на 91 млн руб. в первый год после включения (2020), на 181 млн руб. – во второй год (2021) и на 262 млн рублей – в

Таблица 6

Расчет стоимости 1 года терапии с использованием рассматриваемых схем терапии, руб.

One-year medication costs, RUB

Вариант	МНН	Годовой курс, мг	Цена 1 мг, руб.	Расходы на МНН на 1 пациента в год*, руб.	Частота	Расходы на годовой курс**, руб.
(1)	(2)	(3)	(4)	(5) = (3) × (4)	(6)	(7) = (5) × (6)
ЭВЛ + рЦСА	ЭВЛ	547,5	340,86	186 622	100%	261 371
	рЦСА	61 479,7	1,22	74 749		
Текущая практика	МФК	525 600	0,27	141 773	35%	446 941
	ЦСА	118 168,8	1,22	143 674		
	МФК	525 600	0,27	141 773	65%	
	ТАК	7665.0	51.08	391 566		

Примечание. * – Расходы на МНН на 1 пациента в год (5) посчитаны как произведение годового курса в мг (3) на цену 1 мг (4). ** – Расходы на годовой курс с использованием рассматриваемых вариантов сравнения (7) посчитаны как произведение расходов на каждое из входящих в данный вариант МНН на 1 пациента в год (5) на частоту применения данного МНН в рассматриваемом варианте лечения (6).

Note. * – Yearly medication costs of INN (5) were calculated by multiplying yearly course in mg (3) by the price per mg (4). ** – Total yearly medication costs (7) were calculated by multiplying yearly medication costs of every INN (5) and their usage frequency (6).

Таблица 7

Расходы на лекарственную терапию в расчете на 1 пациента, руб./чел.

Therapy cost per patient, rub/patient

Год после трансплантации	ЭВЛ + рЦСА	Текущая практика			Разница: ЭВЛ + рЦСА – текущая практика
		В среднем	В том числе		
			МФК + ЦСА	МФК + ТАК	
1	224 910	404 482	258 330	482 671	–179 572
2	149 614	324 681	196 230	393 401	–175 067
3	128 261	282 115	170 504	341 826	–153 855
Итого	502 785	1 011 278	625 064	1 217 898	–508 493

Примечание. Начиная со 2-го года расходы дисконтированы по ставке 5% годовых.

Note. Starting from the 2nd year all costs were discounted at the rate of 5%.

Таблица 8

Результаты анализа влияния на бюджет программы ВЗН, млн руб.

Budget impact analysis, million RUB

Группы пациентов	В случае включения ЭВЛ в ВЗН			Без включения ЭВЛ в ВЗН			Влияние на бюджет			
	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022	Итого
Новые пациенты	113	116	118	204	208	212	–91	–92	–94	–277
Пациенты 2-го года	–	75	77	–	164	167	–	–88	–90	–178
Пациенты 3-го года	–	–	65	–	–	142	–	–	–78	–78
Итого	113	191	260	204	372	521	–91	–180	–262	–533

Примечание. Новые пациенты означают пациентов, приступивших к терапии в соответствующем году, пациенты 2-го и 3-го года означают пациентов, приступивших к лечению в прошлом и позапрошлом годах соответственно. Все расходы приведены к 2020 г. по ставке 5% годовых.

Note. New patients are patients that started treatment in the appropriate year, second and third-year patients are patients, who started treatment last year and the year before that. All expenses were discounted at the rate of 5% to the year 2020.

третий год (2022). Всего за период трех лет расходы программы ВЗН могут быть уменьшены на 533 млн руб., или на 48,6%.

Анализ чувствительности

Результаты анализа чувствительности для разницы в расходах на одного пациента за три года при использовании схемы ЭВЛ + рЦСА по сравнению со схемами, финансируемыми за счет средств ВЗН в те-

кущей практике, и для итогового влияния на бюджет представлены на рис. 2.

Видно, что разница в расходах в расчете на одного пациента сильнее всего зависит от используемого варианта цен на МФК, ЦСА и ТАК; остальные параметры оказывают лишь незначительное влияние на итоговый результат. При этом при колебании всех параметров модели в границах заданных диапазонов применение схемы ЭВЛ + рЦСА остается ресурсо-

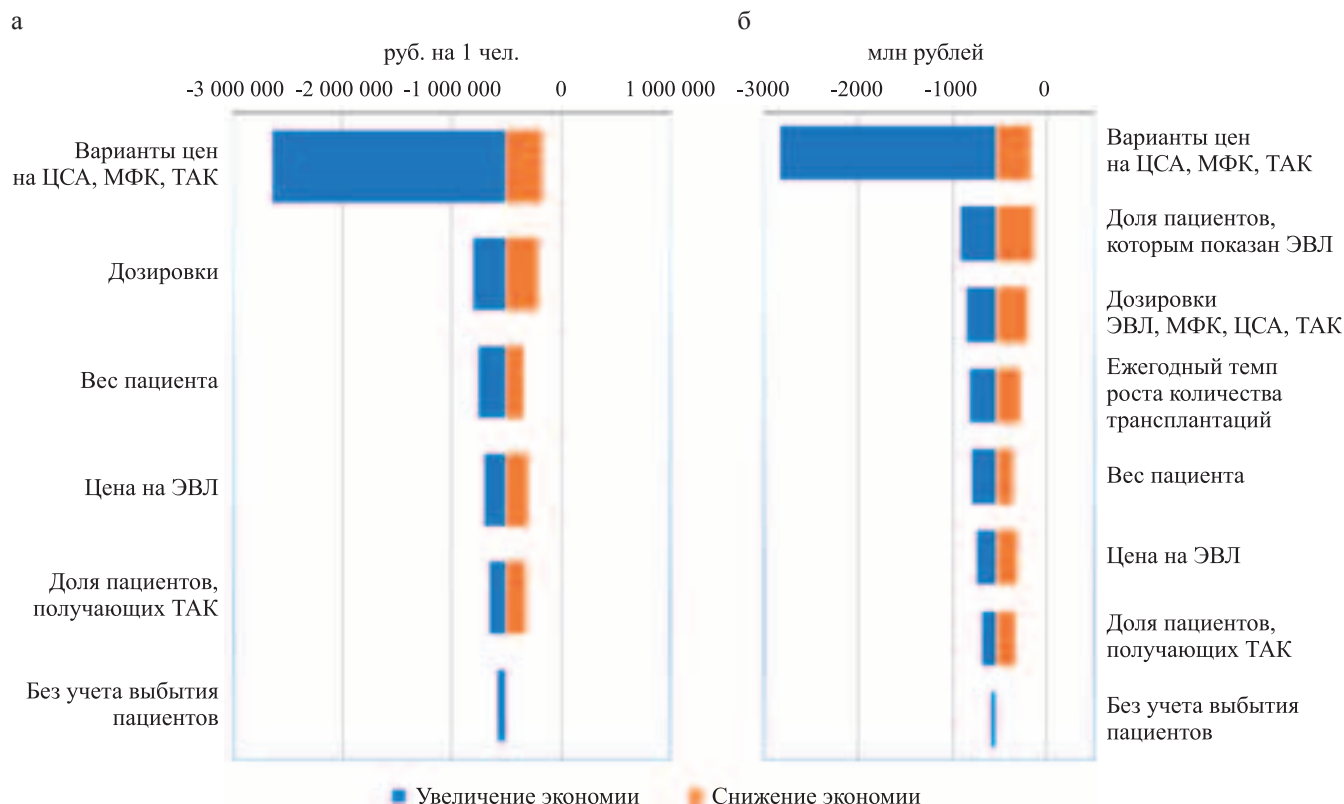


Рис. 2. Результаты анализа чувствительности: а – для разницы в расходах на 1 пациента за три года при использовании схемы ЭВЛ + рЦСА по сравнению со схемами, финансируемыми за счет средств ВЗН в текущей практике; б – для итогового влияния на бюджет программы ВЗН за период 2020–2022 гг.

Fig. 2. Sensitivity analysis: а – for the difference in three-year costs (per patient) of using EVL + rCSA scheme, compared to schemes that are financed through VZN in current practice; б – for the budget impact analysis of the VZN Program in years during 2020–2022

сберегающим методом иммуносупрессивной терапии после пересадки почки.

Аналогичные выводы следуют и из результатов анализа чувствительности для влияния на бюджет программы ВЗН.

Ограничения

Следует отметить, что проведенный нами анализ обладает рядом ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. Во-первых, часть пациентов уже сегодня получает ЭВЛ за счет средств других программ льготного лекарственного обеспечения, в том числе за счет средств программы ОНЛС. С одной стороны, перевод пациентов из программы ОНЛС в программу ВЗН в принципе не может привести к увеличению расходов федерального бюджета (так как обе программы являются федеральными). С другой стороны, часть пациентов в текущей практике получают ЭВЛ за счет иных источников, помимо ОНЛС, и они будут претендовать на получение данного препарата за счет средств ВЗН в случае включения препарата в программу. Это может привести к увеличению расходов федерального бюджета на терапию с использованием схемы ЭВЛ + рЦСА по сравнению с рассчитанным нами прогнозом.

Во-вторых, мы рассматривали только *de novo* реципиентов трансплантата почки, в то время как в случае включения ЭВЛ в программу ВЗН его смогут получать и те пациенты, которые на сегодняшний день находятся на иных схемах терапии. У таких пациентов эффективность, безопасность и длительность лекарственной терапии с использованием рассмотренных нами схем может оказаться иной, что приводит к невозможности экстраполяции полученных результатов на указанную группу пациентов.

Наконец, мы не учитывали расходы на вторую и последующие линии иммуносупрессивной терапии, которые применяются после отмены первоначально выбранной схемы лечения. Учет таких расходов потенциально может оказать влияние на полученные результаты.

ВЫВОДЫ

1. В клинических исследованиях [6, 7] доказана равная эффективность схем иммуносупрессивной терапии на основе ЭВЛ и МФК.
2. Стоимость годового курса лекарственной терапии при использовании схемы ЭВЛ + рЦСА составляет 261 371 руб. в расчете на 1 пациента, что на 185 570 руб., или 41,5%, дешевле по сравнению с расходами на годовой курс лекарственной терапии с использованием схем, финансируемых за счет средств программы ВЗН в текущей практике.

3. Расходы на лекарственную терапию при использовании схемы ЭВЛ + рЦСА за три года составляют 502 785 руб., что на 508 493 руб. (50,3%) меньше, чем расходы на лекарственную терапию при использовании схем, финансируемых за счет средств программы ВЗН в текущей практике.
4. Включение ЭВЛ в программу ВЗН позволит сократить ее расходы на 91 млн руб. в первый год после включения (2020), на 181 млн руб. – во второй год (2021) и на 262 млн рублей – в третий год (2022). Всего за период трех лет расходы программы ВЗН могут быть уменьшены на 533 млн руб., или на 48,6%

Данное исследование было профинансировано компанией ООО «Новартис Фарма».

The study was funded by Novartis Pharma LLC.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2016 году. IX сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (2): 6–26. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2016. 9th report of National Register. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017; 19 (2): 6–26. [In Russian].
2. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ: Национальные клинические рекомендации. 2013 г. Доступно по: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pochki.pdf. Russian public organization of transplantologists «Russian transplant society». KIDNEY TRANSPLANTATION: National clinical recommendations. Year 2013. Available at: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pochki.pdf [Internet, in Russian].
3. Инструкция по применению препарата Сертикан®. Производитель «Новартис Фарма АГ» Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6ae7ef5e-da9c-446e-bb07-0292aa5d7558&t=. Certican® – Instructions for use. Manufacturer: NOVARTIS PHARMA. [Internet] Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6ae7ef5e-da9c-446e-bb07-0292aa5d7558&t= [Internet, in Russian].
4. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ: Национальные клинические рекомендации. 2016 г. Доступно

- но по: http://transpl.ru/files/rto/transpl_pochki.pdf. Russian public organization of transplantologists «Russian transplant society». KIDNEY TRANSPLANTATION: National clinical recommendations. Year 2016 Available at: http://transpl.ru/files/rto/transpl_pochki.pdf [Internet, in Russian].
5. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. State Registry of Medicines (SRM). Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> [Internet, in Russian].
 6. Pascual J et al. Everolimus with reduced Calcineurin inhibitor exposure in renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018; 29 (7): 1979–1991. [in English].
 7. Cibrik D et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation*. 2013; 95 (7): 933–942. [in English].
 8. Авксентьев НА. Прогноз расходов на здравоохранение в России до 2030 года. *Финансовый журнал*. 2017; 1: 63–76. Avxentiev NA. Health Expenditure Forecast in Russia up to 2030. *Financial journal*. 2017; 1: 63–76. [in Russian, English abstract].
 9. Авксентьева МВ и др. Фармакоэкономическое исследование применения эверолимуса для иммуносупрессивной терапии после пересадки почки. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015; 8 (1): 7–17. Avxentieva MV et al. Pharmacoeconomic analysis of Everolimus immunosuppressive therapy after renal transplantation. *Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2015; 8 (1): 7–17. [in Russian, English abstract].
 10. Куликов АЮ. Фармакоэкономические аспекты применения различных схем иммуносупрессивной фармакотерапии после трансплантации почки. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2008; 1: 12–17. Kulikov AU. Pharmacoeconomic aspects of various regimens of immune suppressive pharmacotherapy application after renal transplantation. *Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2008; 1: 12–17. [in Russian, English abstract].
 11. Федеральный реестр государственных контрактов. Доступно по: <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>. The Federal Contract Register. Available at: <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> [Internet, in Russian].
 12. Инструкция по применению препарата Майфортик®. Производитель «Новартис Фарма АГ» Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=19d575f5-9dd6-49d5-89a9-e7bbc731acd2&t=. Myfortic®. Instructions for use. Manufacturer: NOVARTIS PHARMA. [Internet] Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=19d575f5-9dd6-49d5-89a9-e7bbc731acd2&t= [Internet, in Russian].
 13. Инструкция по применению препарата Адваграф®. Производитель «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=581dec0f-92f6-4a32-956c-8afcef5545e5&t=. Advagraf®. Instructions for use. Manufacturer: ASTELLAS PHARMA EUROPE. [Internet] Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=581dec0f-92f6-4a32-956c-8afcef5545e5&t= [Internet, in Russian].
 14. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-KE%60I-23.12.2016.pdf> The Center of Expertise and Quality Control of Medical Care of the Ministry of Health of the Russian Federation. Guidelines for the clinical and economic evaluation of health care technologies <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-KE%60I-23.12.2016.pdf> [Internet, in Russian].
 15. Данные о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные за III квартал 2018 г.). Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/665519>. Information on the maximum wholesale and retail allowances for vital and essential medicines in the regions of the Russian Federation (as of Q3 2018). Available at: <https://fas.gov.ru/documents/665519> [Internet, in Russian].

Статья поступила в редакцию 31.01.2019 г.

The article was submitted to the journal on 31.01.2019