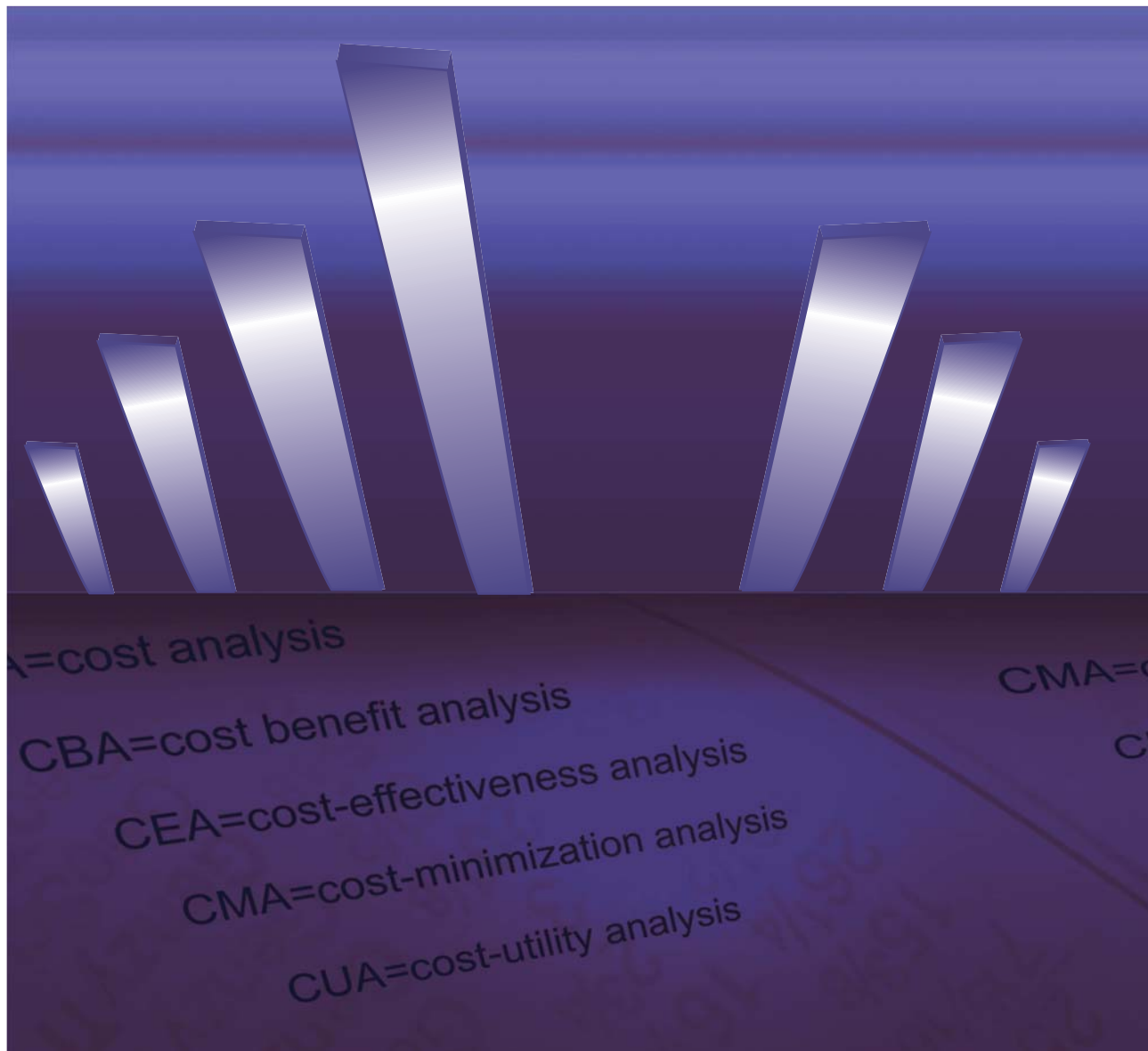


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2015 Vol. 8 No1

www.pharmacoeconomics.ru

- Оплата новых дорогостоящих технологий в здравоохранении на основе соглашений по разделению рисков: возможности применения в Российской Федерации
- Определение основных видов научной деятельности и разработок для целей государственной научной политики в странах ОЭСР и России

№1 Том 8
2015

Фармакоэкономическое исследование применения эверолимуса для иммуносупрессивной терапии после пересадки почки

Авксентьева М.В.^{1,2,3}, Авксентьев Н.А.^{1,2},
Фролов М.Ю.⁴, Деркач Е.В.^{1,5}

¹ Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва

² Научно-исследовательский финансовый институт, Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

⁴ Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

⁵ Автономная некоммерческая организация «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», Москва

Резюме

Проведено фармакоэкономическое исследование применения двух подходов к иммуносупрессии у пациентов после трансплантации почки: эверолимус в сочетании с редуцированной дозой циклоспорина и микофеноловая кислота в сочетании со стандартной дозой циклоспорина. **Методика исследования.** В вероятностно-статистической модели рассчитывается разница в затратах, обусловленных применением сравниваемых стратегий иммуносупрессивной терапии в течение двух лет, с учетом возможных различий в их эффективности и безопасности. Модель построена на основании результатов рандомизированного клинического испытания D. Cibiric с соавт. (2013). Проведен анализ влияния на бюджет программы семи высокочрезвычайных нозологий в случае включения в нее эверолимуса. **Результаты.** Показано, что применение эверолимуса в сочетании с редуцированной дозой циклоспорина позволяет сократить затраты на одного пациента на 161 тыс. руб. (17%) за двухлетний период, основная доля экономии обусловлена меньшими расходами на лекарственные препараты: эверолимус в сочетании с редуцированной дозой циклоспорина дешевле микофеноловой кислоты в сочетании со стандартной дозой циклоспорина. В случае включения эверолимуса в программу семи высокочрезвычайных нозологий расходы федерального бюджета сократятся, начиная уже с первого года после изменения программы. При этом со временем экономия расходов будет увеличиваться и за пять лет суммарно составит 275 млн руб.

Ключевые слова

Трансплантация почки, иммуносупрессия, циклоспорин, эверолимус, микофеноловая кислота.

Статья поступила: 12.01.2015 г.; в доработанном виде: 15.02.2015 г.; принята к печати: 17.03.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы декларируют, что часть необходимых для проведения исследования данных была предоставлена компанией ООО «Новартис Фарма» (Россия).

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Авксентьева М.В., Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Деркач Е.В. Фармакоэкономическое исследование применения Эверолимуса для иммуносупрессивной терапии после пересадки почки. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015; 1: 7-17.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF EVEROLIMUS IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Avxentyeva M.V.^{1,2,3}, Avxentyev N.A.^{1,2}, Frolov M.Yu.⁴, Derkach E.V.^{1,5}

¹ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Federal State Educational Institution of Higher Professional Education, Moscow

² Research Financial Institution of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Federal State Budget Institution, Moscow

³ First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

⁴ Volgograd State Medical University of the Ministry of Health Russian Federation

⁵ National Center for Technology Assessment in Health Care, Moscow

Summary

Objective: to calculate cost difference between two approaches for immunosuppressive therapy after renal transplantation: everolimus plus reduced-exposure cyclosporine and mycophenolic acid plus standard-exposure cyclosporine. **Methods.** We calculated the two-year difference in costs that resulted from effectiveness and safety differences of alternatives employing the probability-statistical model. Data on safety and efficiency were taken

from D. Cibrik et al. (2013) randomized control trial. We also estimated the budget impact for everolimus inclusion into 7 expensive diseases program (7EDP). 7 EDP is the special federal program of drug provision for patients suffering from 7 certain diseases and health states including organ post-transplantation period. **Results.** Everolimus plus reduced-exposure cyclosporine leads to cost reduction by 161 RUB thousands (17%) per patient in a two-year period. The reduction mainly results from cheaper medication in everolimus plus reduced-exposure cyclosporine approach compared to mycophenolic acid plus standard-exposure cyclosporine. Everolimus inclusion into 7 expensive diseases program leads to reduction in federal budget spending starting from the first year; the total five-year budget savings are 275 RUB millions.

Key words

Renal transplantation, immunosuppression, cyclosporine, everolimus, mycophenolic acid.

Received: 12.01.2015; **in the revised form:** 15.02.2015; **accepted:** 17.03.2015.

Conflict of interests

The authors declare that part of the necessary data for the study was provided by LLC "Novartis Pharma" (Russia).

All authors contributed equally to this article.

For citation

Avxentyeva M.V., Avxentyev N.A., Frolov M.Yu., Derkach E.V. Pharmacoeconomic analysis of Everolimus immunosuppressive therapy after renal transplantation. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya/PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2015; 1: 7-17 (in Russian).

Corresponding author

Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, 119571, Russia, RANEPА IPEI, Laboratory for health technology assessment.

E-mail address: avksent@yahoo.com (Avxentyeva M.V.).

Введение

По данным Российского регистра заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1], количество операций по трансплантации почки ежегодно увеличивается – с 465 операций в 1998 г. до 975 операций в 2011 г., общее число пациентов с функционирующим трансплантатом почки за этот же период выросло более чем в 2,8 раза.

Больные, перенесшие трансплантацию органов и (или) тканей, в РФ имеют право на бесплатное получение лекарств в рамках программы семи высокозатратных нозологий (7ВЗН). Согласно утвержденному в 2014 г. перечню [8], больным после трансплантации могут быть предоставлены бесплатно четыре препарата: микофенолата мофетил, микофеноловая кислота, такролимус и циклоспорин, применение которых обосновано качественными научными данными и рекомендовано для первичной иммуносупрессии как клиническими рекомендациями, так и стандартом медицинской помощи, утвержденным Минздравом России [7,9,16].

Однако потребность в совершенствовании подходов к иммуносупрессии после пересадки почки сохраняется. Через 5 лет после трансплантации один из четырех пациентов возвращается на диализ, а в течение 10 лет происходит отторжение половины трансплантатов [13,19]. Ингибиторы кальциневрина (ИКН), к которым относятся циклоспорин и такролимус, несомненно, существенно снизили частоту острого отторжения почечного трансплантата, однако их нефротоксичность может служить одной из причин хронической дисфункции трансплантата [10]. Кроме того, стандартные режимы иммуносупрессии сопровождаются разнообразными побочными эффектами, что определяет необходимость поиска альтернативных вариантов с благоприятным соотношением эффективности и безопасности. Целью современных иммуносупрессивных протоколов является уменьшение выраженности специфических побочных эффектов с помощью синергистических режимов, которые позволяют существенно сократить дозировки иммуносупрессивных препаратов и, тем самым, уменьшить выраженность побочных эффектов, при этом поддерживая необходимый уровень иммунной супрессии [16].

Одним из возможных вариантов улучшения отдаленных исходов у пациентов с трансплантацией почки могут быть различные стратегии иммуносупрессии, позволяющие снизить экспозицию ИКН без риска увеличения частоты острого отторжения трансплантата.

В рандомизированном клиническом испытании (РКИ) D. Cibrik с соавт. [11] было продемонстрировано, что применение эвероли-

муса (ЭВЛ) в комбинации со сниженной (редуцированной) дозой циклоспорина А (рЦСА) на протяжении двухлетнего периода наблюдения у *de novo* реципиентов почки обеспечило сходную эффективность и функцию почек по сравнению с микофеноловой кислотой (МФК) в сочетании со стандартной экспозицией ЦСА. При этом на фоне применения ЭВЛ + рЦСА наблюдалась меньшая, хотя и статистически незначимая, частота подтвержденного биопсией тяжелого острого отторжения трансплантата стадий IIА – IIВ (по рабочей классификации патологии почечного аллотрансплантата Banff 97). Кроме того, в этом исследовании применение ЭВЛ + рЦСА хотя и приводило в целом к более частой отмене терапии из-за нежелательных явлений, сопровождалось статистически значимым снижением частоты развития цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции и ВК-инфекции.

Результаты РКИ [11] позволили сформулировать научную гипотезу для проведения настоящего фармакоэкономического исследования: применение ЭВЛ + рЦСА является экономически выгодным вариантом ведения больных после трансплантации почки по сравнению со стандартной терапией МФК + полная доза ЦСА за счет: а) более низкой стоимости курса ЭВЛ по сравнению с МФК; б) снижения экспозиции ЦСА; в) сокращения затрат на лечение отдельных нежелательных явлений.

Основной целью настоящей работы являлось проведение экономического анализа использования двух стратегий ведения больных после трансплантации почки:

1. Эверолимус в сочетании с редуцированной дозой циклоспорина А (ЭВЛ + рЦСА);
2. Микофеноловая кислота в сочетании со стандартной дозой циклоспорина А (МФК + ЦСА).

В ходе исследования были решены следующие задачи:

1. Рассчитана прогнозируемая разница в затратах на ведение больных после трансплантации почки с применением ЭВЛ + рЦСА или МФК + ЦСА;
2. Проведен анализ влияния возможного включения ЭВЛ в программу 7ВЗН на бюджет программы.

Методика исследования

Расчет разницы в затратах на ведение больных после трансплантации почки с применением ЭВЛ + рЦСА или МФК + ЦСА

Для оценки разницы в стоимости рассматриваемых подходов к ведению больных после трансплантации почки была разработана экономико-статистическая модель. Модель построена на основе

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2015. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Временной период	Эверолимус (ЭВЛ) + редуцированная доза циклоспорина (ЦСА)		Микофеноловая кислота (МФК) + стандартная доза циклоспорина (ЦСА)	
	ЭВЛ (мг/сут.)	ЦСА (мг/кг/сут.)	МФК (мг/сут.)	ЦСА (мг/кг/сут.)
Месяц 1	1,5	5,5	1440	5,5
Месяц 2-3	1,5	4,125	1440	5,5
Месяц 4-5	1,5	2,75	1440	5,5
Месяц 6-24	1,5	1,375	1440	4

Таблица 1. Суточные дозы препаратов для иммуносупрессивной терапии в разные временные периоды.

Источник: [11], экспертная оценка.

зарубежного клинического исследования [11], недостающие для построения модели данные восполнены экспертными оценками, полученными путем опроса российских специалистов в области трансплантологии.

В модели осуществлялся расчет разницы в затратах на одного пациента, перенесшего трансплантацию почки, за двухлетний период, при этом учитывались следующие виды прямых медицинских затрат:

- иммуносупрессивная лекарственная терапия сравнимаемыми препаратами (ЭВЛ + рЦСА и МФК + ЦСА);
- профилактика ЦМВ-инфекции;
- лечение подтвержденного биопсией острого отторжения трансплантата (ПБОО);
- госпитализация в связи с потерей трансплантата и последующий гемодиализ.

В модели также учтены затраты на лечение следующих нежелательных явлений, частота которых в РКИ [11] значительно отличалась среди пациентов, получавших ЭВЛ + рЦСА и МФК + ЦСА:

- лейкопения;
- ЦМВ-инфекция;
- ЦМВ-симптом;
- ЦМВ-болезнь;
- инфекции мочевыводящих путей (МВП);
- гиперхолестеринемия.

В исследовании [11] было установлено, что частота развития ВК-инфекции также статистически значимо различается между рассматриваемыми альтернативами. Однако в настоящей работе ВК-инфекция не учитывалась в связи с проблемами выявления данной патологии в обычной клинической практике в России.

Затраты на лекарственную терапию и медицинскую помощь, предоставляемую больным в одинаковом объеме, вне зависимости от выбора той или иной стратегии лечения, в расчетах не учитывались. В исследовании [11] все пациенты получали индукцию базиликсимабом 20 мг за 2 ч до трансплантации и на 4-й день после трансплантации, а также кортикостероиды в соответствии с принятой в исследовательском центре практикой. Тем не менее, различий в особенностях их применения в группах, получавших ЭВЛ + рЦСА и МФК + ЦСА, не было, соответственно, это не могло повлиять на разницу в затратах.

Суточные дозы препаратов, затраты на которые рассчитываются в модели, представлены в таблице 1. Ежедневная доза ЭВЛ и МФК на всем протяжении двухлетнего периода составляет 1,5 мг/сут. и 1,44 г/сут. соответственно. Дозировка ЦСА зависит от выбранной стратегии лечения. Так, в случае применения МФК средняя ежедневная доза ЦСА в течение 1-5 мес. составляет 5,5 мг/кг; далее – 4 мг/кг (экспертная оценка). Применение ЭВЛ позволяет сократить ежедневную дозу ЦСА, начиная со второго месяца лече-

ния. Согласно данным исследования [11] целевая концентрация ЦСА во второй и третий месяцы может быть снижена на 25% по сравнению с первоначальной, в четвертый и пятый месяцы – на 50% по сравнению с первоначальной, начиная с шестого месяца – на 75% по сравнению с первоначальной. Расчет средней ежедневной дозировки ЦСА в случае применения ЭВЛ был осуществлен на основании предположения о том, что снижение концентрации достигается путем соответствующего снижения дозы в процентах по отношению к предыдущему уровню.

Кроме того, согласно условиям модели все пациенты получают лекарственную профилактику ЦМВ-инфекции валганцикловиром в течение 6 мес. Хотя в исследовании [11] продолжительность профилактики ЦМВ-инфекции определялась в соответствии с протоколами исследовательских центров, и в общем случае профилактика назначалась на срок не менее 30 дней только пациентам с отрицательным серостатусом ЦМВ, получивших трансплантат от донора с положительным серостатусом, на сегодняшний день имеются убедительные доказательства повышения эффективности профилактики в случае увеличения ее продолжительности до шести месяцев [14]. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике инфекционных осложнений у пациентов с трансплантированной почкой [3] средняя доза валганцикловира составляет 900 мг в сут.

Для расчета средних затрат на лечение острого отторжения, госпитализацию, связанную с потерей трансплантата, и последующий гемодиализ, а также терапию возникающих нежелательных явлений, сопутствующих иммунодепрессивной терапии, были использованы данные по вероятностям возникновения соответствующих исходов из исследования [11] (см. табл. 2).

При возникновении подозрения на острое отторжение трансплантата пациенты направляются на биопсию, по результатам которой диагноз может быть подтвержден или опровергнут. Учитывая, что у определенной доли пациентов после проведения биопсии острое отторжение не подтверждается, в модели предполагается, что на ПБОО в среднем приходится 0,77 биопсий, не подтверждающих отторжение¹.

Расчет затрат основывался на следующих положениях. В случае ПБОО пациенты получают лечение в условиях стационара. При этом в модели предполагается, что начиная со стадии отторжения IIА (по Vanff, 97) пациенты также получают дополнительную лекарственную терапию иммуноглобулином антимоноцитарным, расходы на который не покрываются обычным тарифом на госпитализацию². Терапия иммуноглобулином антимоноцитарным осуществляется в течение 3 сут. после отторжения в соответствии с минимальной ежедневной дозой 1,5 мг/кг (согласно инструкции к лекарственному средству) [2].

¹ Данное значение было рассчитано следующим образом: согласно [3] биопсия проводится у пациентов, у которых наблюдается существенный (20-25%) рост уровня креатинина по сравнению с первоначальным уровнем. В исследовании [17] имеются данные по результатам биопсий в случае, когда они проводятся по клиническим показаниям, основным из которых является превышение уровня креатинина на 25%. Было установлено, что из 16 проведенных биопсий 9 подтвердили острое отторжение трансплантата. Таким образом, на один случай подтвержденного биопсией острого отторжения трансплантата приходится (16-9)/9=0,77 биопсий, не подтверждающих отторжение.

² Терапия иммуноглобулином антимоноцитарным (тимоглобулин) является достаточно дорогостоящей и не покрывается обычным тарифом на лечение отторжения. В таких случаях медицинская организация приобретает лекарственные препараты дополнительно к основным закупкам, что позволяет учитывать их стоимость дополнительно к тарифу.

Исход	Частота исхода, %	
	Эверолимус + редуцированная доза циклоспорина	Микофеноловая кислота + стандартная доза циклоспорина
Подтвержденное биопсией острое отторжение трансплантата, в т. ч. по стадиям:		
IA	9,0	9,7
IB	4,7	2,9
IIA	3,6	6,1
IIB	0,7	1,1
III	0,7	0,7
Потеря трансплантата (кроме умерших)	5,05	3,61
В первый год *	2,68	1,91
Во второй год *	2,38	1,70
Смерть пациента	3,25	2,89
В первый год *	1,85	1,65
Во второй год *	1,40	1,24
Нежелательные явления		
Лейкопения	2,9	12,1
Стоматит и язвы в ротовой полости	6,9	3,3
ЦМВ-инфекция	1,5	6,2
ЦМВ-симптом	0,7	2,9
ЦМВ-болезнь	0,7	4,8
Гиперхолестеринемия	17,9	12,8

Таблица 2. Вероятности исходов, учтенных в модели для расчета разницы в затратах. Источник: [11], кроме *(расчет авторов на основе [1]).

В случае потери трансплантата пациенты направляются на госпитализацию для извлечения трансплантата, а затем в течение всего оставшегося периода получают гемодиализ 3 раза в неделю. В модели 53% случаев потери трансплантата происходит в течение первого года, 47% – в течение второго года, распределение основано на данных регистра ЗПТ [1]; потеря трансплантата происходит в середине соответствующего года. В случае потери трансплантата или смерти пациента иммунодепрессивная лекарственная терапия отменяется. Распределение случаев смерти во времени составляет 57% в первый год, 43% – во второй год [1].

Поскольку выявленные в исследовании нежелательные явления были в основном легкой и средней степени тяжести, в модели предполагается, что лечение лейкопении, ЦМВ-инфекции, ЦМВ-симптома, гиперхолестеринемии и стоматита осуществляется амбулаторно. Лечение инфекций МВП осуществляется стационарно, ЦМВ-болезни – стационарно с последующим амбулаторным наблюдением.

Затраты на амбулаторное лечение включают амбулаторные обращения и, при необходимости, соответствующую лекарственную терапию. В частности, в случае ЦМВ-инфекции, ЦМВ-симптома и ЦМВ-болезни (на стадии амбулаторного наблюдения) в течение трех месяцев пациенты получают терапию валганцикловиром в средней ежедневной дозе 1800 мг.

Лекарственная терапия при гиперхолестеринемии включает наиболее часто используемые статины с равной частотой: аторвастатин (у 50% пациентов) и симвастатин (у 50% пациентов) по 20 мг в сутки в течение всего срока наблюдения. Предполагая, что распределение времени проявления гиперхолестеринемии явля-

ется равномерным, общий срок лекарственной терапии при данном нежелательном явлении в модели был принят за 365 дней (половина всего моделируемого периода).

Затраты на лекарственную терапию при стоматите включали в себя: применение раствора гексэтидина 200 мл (у 50% пациентов), геля на основе метронидазола + хлоргексидина 20 мг (у 50% пациентов), гидрокортизона (мазь) 20 мг (у 100% пациентов)¹.

Данные о ценах на лекарственные препараты, которые учитываются в настоящей модели, представлены в таблице 3. Источниками данных по ценам лекарственных препаратов являются Государственный реестр предельных отпускных цен, скорректированный на НДС (10%), начальные (максимальные) цены аукционов по проведению государственных закупок², а также цены на лекарственные препараты в аптеках Москвы (по состоянию на 5 февраля 2015 г.). В исследовании использованы медианы цен из указанных источников (для ПЖНВЛП и цен аукционов по госзакупкам медиана совпадает со средним значением).

Для расчета стоимости стационарной медицинской помощи, учитываемой в модели, были использованы коэффициенты относительной затратно-емкости соответствующих клинико-статистических групп (КСГ), определенные в Письме Минздрава РФ от 15.12.2014 N 11.9/10/2-9454 «О способах оплаты медицинской помощи, оказанной в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» (вместе с «Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования») [5].

Базовая ставка для расчета стоимости одного случая госпита-

¹ Подход к лечению стоматита на фоне иммуносупрессивной терапии сформирован на основе анализа публикаций, посвященных данной проблеме, и ассортимента московских аптек [12,15,18].

² <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/tenders/plan-grafik-razmescheniya-zakazov-na-postavki-tovarov-vypolnenie-rabot-okazanie-uslug-dlya-nuzhd-ministerstva-zdravoohraneniya-26-01-2015>

Препарат, единица измерения	Цена за единицу, руб.	Источник
Эверолимус, 1 мг	269,68	Государственный реестр предельных отпускных цен
Циклоспорин А, 1 мг	0,68	Начальные (максимальные) цены аукционов по проведению государственных закупок*
Микофеноловая кислота, 1 г	335,00	Начальные (максимальные) цены аукционов по проведению государственных закупок*
Валганцикловир, 1 мг	2,11	Государственный реестр предельных отпускных цен
Иммуноглобулин антитимоцитарный, 1 мг	452,00	Сайт московских аптек (http://www.medlux.ru)
Раствор гексэтидина, 1%, 1мл	1,05	Сайт московских аптек (http://www.medlux.ru)
Гель на основе метронидазола + хлоргексидина, 1 г	19,50	Сайт московских аптек (http://www.medlux.ru)
Гидрокортизон мазь, 1 мг	2,51	Государственный реестр предельных отпускных цен
Аторвастатин, 1 мг	0,83	Государственный реестр предельных отпускных цен
Симвастатин, 1 мг	0,55	Государственный реестр предельных отпускных цен

Таблица 3. Цены на лекарственные препараты, включенные в расчет затрат в модели.

*<http://www.rosminzdrav.ru/ministry/tenders/plan-grafik-razmesheniya-zakazov-na-postavki-tovarov-vypolnenie-rabot-okazanie-uslug-dlya-nuzhd-ministerstva-zdravoohraneniya-26-01-2015>

Примечание. В расчетах учитывались цены следующих торговых наименований лекарственных препаратов для иммуносупрессивной терапии: эверолимус (Сертикан), микофеноловая кислота (Майфортик), циклоспорин А (Сандиммун Неорал).

лизации была принята равной 22 233,1 руб. (средний норматив финансовых затрат на один случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, за счет средств ОМС в соответствии с «Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и плановый период 2016 и 2017 годов» [6]). Для расчета стоимости каждого случая госпитализации она была умножена на соответствующий коэффициент относительной затратоемкости. Коэффициенты затратоемкости, а также стоимость одного случая госпитализации для видов медицинской помощи, учитываемых в модели, представлены в таблице 4; в таблице также приведена стоимость одного обращения за амбулаторной помощью (средний норматив финансовых затрат на одно обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями за счет средств ОМС в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28.11.2014 №1273 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов» [6]).

Вид медицинской помощи	Коэффициент затратоемкости	Стоимость, руб.
Стационарная помощь		
Подтвержденное биопсией острое отторжение трансплантата	0,67	14 896,18
Биопсия	0,34 ¹	7 448,09
Извлечение утерянного трансплантата	1,62	36 017,62
Гемодиализ	0,36	8 003,92
Инфекция мочевыводящих путей	0,86	19 120,47
ЦМВ-болезнь	1,18	26 235,05
Амбулаторное обращение	-	983,40

Таблица 4. Стоимость медицинской помощи.

Источник: расчеты авторов на основе [5, 6].

С целью проверки достоверности результатов были использованы альтернативные сценарии описанной выше экономико-статистической модели. В рамках первого дополнительного сценария профилактика ЦМВ-инфекции не проводится у *de novo* реципиентов почки, получающих ЭВЛ + рЦСА, серологический статус ЦМВ которых является отрицательным и совпадает с донорским (D-R-); согласно исследованию [20] доля таких пациентов

составляет 22,4%. Отмена профилактики у указанной группы пациентов возможна, так как согласно исследованию [11] *de novo* применение ЭВЛ + рЦСА позволяет снизить риск развития ЦМВ-инфекции по сравнению со стандартной терапией МФК + полная доза ЦСА.

В рамках второго дополнительного сценария не учитывались затраты, связанные с проведением биопсий, лечением ПБОО, извлечением трансплантата и последующим гемодиализом, так как различия в соответствующих частотах при применении ЭВЛ + рЦСА и МФК + ЦСА, согласно [11], не являются статистически значимыми. Другими словами, в этом альтернативном сценарии учитываются только затраты на иммуносупрессивную лекарственную терапию, лекарственную профилактику ЦМВ инфекции и лечение нежелательных явлений.

Кроме того, для дополнительной проверки устойчивости результатов в настоящей работе также был проведен анализ чувствительности результатов к изменениям цены на ЭВЛ, так как ее рост может привести к сокращению разницы затрат.

Анализ влияния на бюджет программы 7ВЗН

Анализ влияния включения ЭВЛ в программу 7ВЗН на бюджет программы проводился в марковской модели; период моделирования составил 5 лет.

Для оценки изменений в расходах бюджета программы 7ВЗН после включения в нее ЭВЛ было определено число пациентов, которым вместо МФК + ЦСА могут быть назначены ЭВЛ + рЦСА.

Среднее ожидаемое количество пациентов, перенесших операции по трансплантации почки, составляет в год 960 человек. Из них, по оценкам экспертов, 35% может получать терапию по схеме ЭВЛ + рЦСА вместо МФК + ЦСА. Следовательно, после включения ЭВЛ в программу 7ВЗН схему ЭВЛ + рЦСА будет получать 336 человек. Для оценки влияния на бюджет в первый год действия нового варианта программы мы учитывали только ½ от указанного числа пациентов (то есть 168 человек), так как операции по пересадке почки проводятся в течение всего года, и период применения иммуносупрессивных препаратов не равен 12 мес. для всех новых пациентов, а различается от пациента к пациенту.

Для последующих лет (2-4-й годы) общее число новых пациентов первого года, получающих ЭВЛ + рЦСА в случае включения ЭВЛ в программу 7ВЗН, будет составлять 336 (в предположении, что операции по пересадке почки равномерно распределены в течение года).

¹ ½ от коэффициента для подтвержденного биопсией острого отторжения, так как биопсия не выделяется в отдельную КСГ.

Донор	1-й год ¹	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Живой	95,3	91,1	89,2	84,0	84,0
Трупный	93,6	88,4	83,7	79,8	77,0
Среднее ²	93,9	88,9	84,7	80,6	78,3

Таблица 5. Выживаемость трансплантата, %.
Источник: [1], расчеты авторов.

Соответственно, пациенты первого года, которые будут получать ЭВЛ + рЦСА вследствие включения ЭВЛ в программу 7ВЗН, не будут нуждаться в терапии МФК + ЦСА, и расходы федерального бюджета снизятся за счет снижения потребления ЦСА и меньшей стоимости ЭВЛ по сравнению с МФК.

Ежегодно часть пациентов будет исключаться из программы 7ВЗН из-за потери трансплантата или смерти. Для оценки изменения расходов федерального бюджета во второй и последующие годы после включения ЭВЛ в программу 7ВЗН и была предложена марковская модель, при помощи которой оценивается численность трех групп пациентов:

1. новые пациенты (первого года после трансплантации), получающие ЭВЛ + рЦСА благодаря включению ЭВЛ в 7ВЗН;
2. пациенты второго (третьего, четвертого, пятого) годов, получающие ЭВЛ + рЦСА вследствие включения его в 7ВЗН.

Вероятность перехода между состояниями определяется выживаемостью трансплантата (конечная точка: диализ или смерть), представленной в регистре ЗПТ (см. табл. 5).

Для расчета количества пациентов в каждой группе для каждого года после изменения программы 7ВЗН используется следующая формула:

$$X_{t+1,i+1} = X_{t,i} \times \frac{t - \text{летняя выживаемость}}{(t-1) - \text{летняя выживаемость}}, \quad (1)$$

где $X_{t,i}$ – количество пациентов года t , i – срок, прошедший после включения ЭВЛ в программу 7ВЗН.

Результаты анализа влияния на бюджет приведены в виде ожидаемых расходов бюджета программы 7ВЗН за каждый год в течение 5-летнего моделируемого периода при включении ЭВЛ в программу и без него.

Результаты и их обсуждение

Разница затрат, обусловленная применением ЭВЛ + рЦСА в сравнении с МФК + ЦСА, с учетом эффективности и безопасности анализируемых схем терапии

В таблице 6 представлены затраты на лекарственную иммуносупрессивную терапию ЭВЛ + рЦСА и МФК + ЦСА в расчете

на одного пациента с функционирующим трансплантатом за первый и второй годы после трансплантации без учета различий в эффективности и безопасности рассматриваемых стратегий, то есть стоимость курса иммуносупрессивной терапии.

Применение ЭВЛ в сочетании с рЦСА позволяет снизить затраты на иммуносупрессивную лекарственную терапию по сравнению со схемой МФК + ЦСА у пациентов с функционирующим трансплантатом как первого, так и второго года. Общая экономия в расчете на одного пациента за два года составляет 139 тыс. руб. в т.ч. 66 тыс. руб. (47% от всей сэкономленной суммы за два года) за первый год и 73 тыс. руб. – за второй год (53%). При этом экономия достигается одновременно за счет более низкой стоимости курса ЭВЛ по сравнению с МФК (56 тыс. руб. за два года, или 41%) и более низкой дозы ЦСА в случае сочетания с ЭВЛ (82 тыс. руб., или 59%).

Если учесть в расчетах различия в эффективности и безопасности и определить средневзвешенные затраты, то в случае применения ЭВЛ + рЦСА общая разница в затратах за два года в расчете на одного пациента составляет 161 тыс. рублей (см. табл. 7, рис. 1).

Наиболее существенная экономия достигается за счет снижения стоимости лекарственной иммуносупрессивной терапии – 137 тыс. руб. Несколько меньшая в сравнении с приведенной в таблице 6 экономия объясняется учетом на этом этапе в расчетах отмены терапии у пациентов умерших и потерявших трансплантат. Но при этом применение ЭВЛ + рЦСА позволяет сократить затраты на лечение нежелательных явлений; общая сумма такой экономии составляет 39 тыс. руб. Основным источником экономии на лечении нежелательных явлений является лечение ЦМВ-инфекции, ЦМВ-симптома и ЦМВ-болезни, лекарственная терапия при которых является достаточно дорогостоящей (около 342 тыс. руб. за трехмесячный курс валганцикловира).

В случае отсутствия профилактики ЦМВ-инфекции у пациентов, получающих ЭВЛ + рЦСА, серостатус ЦМВ которых отрицательный и совпадает с серостатусом донора, экономия при применении ЭВЛ увеличивается дополнительно на 77 тыс. руб. в расчете

Препарат	Эверолимус + редуцированная доза циклоспорина	Микофеноловая кислота + стандартная доза циклоспорина	Разница
<i>Расходы на больного с функционирующим трансплантатом в течение первого года после трансплантации</i>			
Эверолимус	145 625,04	-	145 625,04
Микофеноловая кислота	-	173 664,00	-173 664,00
Циклоспорин А	40 930,31	78 671,25	-37 740,94
ИТОГО	186 555,35	252 335,25	-65 779,90
<i>Расходы на больного с функционирующим трансплантатом в течение второго года после трансплантации</i>			
Эверолимус	145 625,04	-	145 625,04
Микофеноловая кислота	-	173 664,00	-173 664,00
Циклоспорин А	23 388,75	68 040,00	-44 651,25
ИТОГО	169 013,79	241 704,00	-72 690,21

Таблица 6. Затраты на иммуносупрессивную лекарственную терапию ЭВЛ + рЦСА и МФК + ЦСА без учета различий в эффективности и безопасности рассматриваемых стратегий, руб.

¹ Начиная с 3-го месяца после трансплантации

² С учетом распределения операций по статусу донора (живой: 18,4%, трупный: 81,6%) [1].

Параметр	Эверолимус + редуцированная доза циклоспорина	Микофеноловая кислота + стандартная доза циклоспорина	Разница
Иммуносупрессивная терапия, в т. ч.:	340 894,84	477 582,44	-136 687,60
Эверолимус / Микофеноловая кислота	278 606,46	335 503,80	-56 897,34
Циклоспорин А	62 288,38	142 078,63	-79 790,26
Профилактика ЦМВ инфекции	342 144,00	342 144,00	0,00
Извлечение трансплантата после потери	1 820,39	1 300,28	520,11
Гемодиализ (для выживших пациентов с утерянным трансплантатом)	64 281,35	45 915,25	18 366,10
Биопсия при ложном подозрении на острое отторжение трансплантата	1 072,45	1 175,68	-103,23
Лечение подтвержденного биопсией острого отторжения трансплантата, в т. ч. по стадиям Banff	9 904,59	14 301,74	-4 397,15
IA	1 340,66	1 444,93	-104,27
IB	700,12	431,99	268,13
IIA, в т. ч.:	5 661,94	9 593,85	-3 931,90
Госпитализация	536,26	908,67	-372,40
Тимоглобулин	5 125,68	8 685,18	-3 559,50
IIB, в т. ч.:	1 100,93	1 730,04	-629,10
Госпитализация	104,27	163,86	-59,58
Тимоглобулин	996,66	1 566,18	-569,52
III, в т. ч.:	1 100,93	1 100,93	0,00
Госпитализация	104,27	104,27	0,00
Тимоглобулин	996,66	996,66	0,00
Нежелательные явления, в т. ч.:	15 924,99	55 058,11	-39 133,13
Лейкопения	28,52	118,99	-90,47
Стоматит и язвы в ротовой полости	92,02	44,01	48,01
ЦМВ-инфекция	5 146,91	21 273,90	-16 126,99
ЦМВ-симптом	2 401,89	9 950,69	-7 548,80
ЦМВ-болезнь	2 585,54	17 729,40	-15 143,86
Инфекции мочевыводящих путей	4 608,03	5 181,65	-573,61
Гиперхолестеринемия	1 062,08	759,48	302,60
ИТОГО	776 042,60	937 477,49	-161 435,89

Таблица 7. Средневзвешенные затраты в расчете на одного пациента с учетом различий в эффективности и безопасности рассматриваемых стратегий, руб.

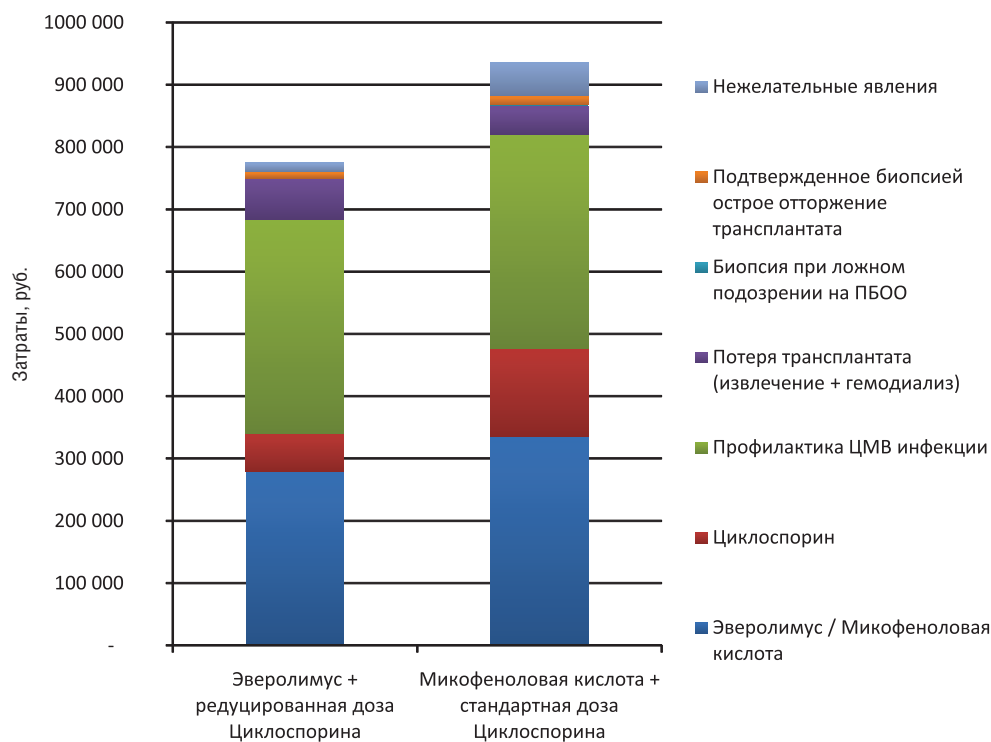


Рисунок 1. Структура затрат в расчете на одного пациента с учетом различий в эффективности и безопасности рассматриваемых стратегий (руб.).

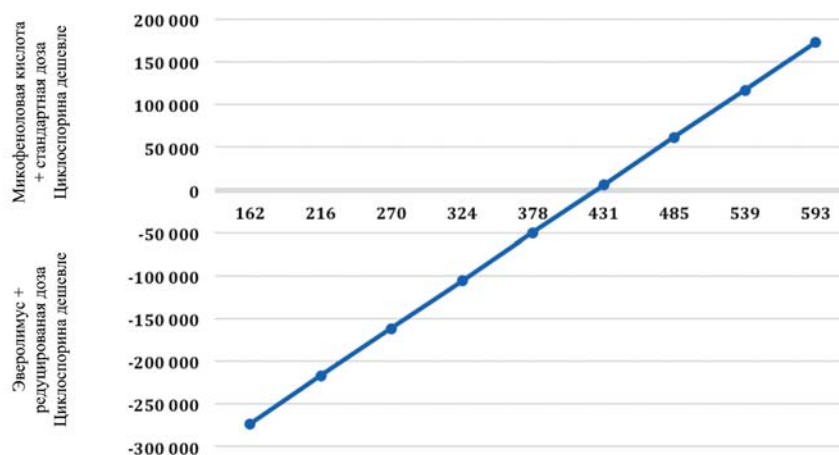


Рисунок 2. Разность затрат в зависимости от стоимости Эверолимуса (руб./мг).

Примечание. Вертикальная ось: экономия в затратах на одного пациента за два года в случае применения ЭВЛ + рЦСА по сравнению с применением МФК + ЦСА; руб.; горизонтальная ось: цена ЭВЛ, руб. за 1 мг.

на одного пациента; общая разность в затратах в таком случае достигает 238 тыс. руб.¹

Проведенный анализ показал, что некоторые компоненты затрат увеличиваются в случае применения ЭВЛ + рЦСА по сравнению с МФК + ЦСА. В частности, увеличиваются затраты на извлечение утерянного трансплантата и последующее проведение гемодиализа. Это объясняется немного более высокой точечной оценкой частоты отторжения трансплантата в случае применения ЭВЛ + рЦСА. Однако следует отметить, что в исследовании [11] не было установлено статистически значимых различий в эффективности рассматриваемых подходов к лечению, соответственно разность в затратах на извлечение утерянного трансплантата и последующий гемодиализ, а также разность в затратах на лечение ПБОО и проведение биопсий, не показывающих отторжений, не является статистически значимой. В случае, если при расчете разности затрат учитывать только статистически значимые различия, то общая разность затрат составит 171 тыс. руб. в пользу ЭВЛ + рЦСА (132 тыс. руб. за счет иммуносупрессивной лекарственной терапии² и 39 тыс. руб. за счет лечения нежелательных явлений).

На рисунке 2 представлена зависимость общей разности затрат от стоимости ЭВЛ за 1 мг (-60% - +120% от базовой цены 269,7 руб./мг).

Как было указано ранее, при базовой стоимости ЭВЛ (269,7 руб./мг) экономия в затратах на одного пациента в случае применения ЭВЛ + рЦСА по сравнению с МФК + ЦСА составляет приблизительно 161 тыс. руб.; данное значение также отражено на рисунке 2. Из рисунка 2 также видно, что если цена на ЭВЛ поднимется на 120% (до 593 руб./мг), то при прочих равных условиях ЭВЛ + рЦСА станет более затратным способом ведения больных после трансплантации почки по сравнению с МФК + ЦСА, разность в пользу МФК + ЦСА составит 173 тыс. руб. Аналогично, если цена на ЭВЛ опустится на 60%, то экономия при применении ЭВЛ + рЦСА по сравнению с МФК + ЦСА увеличится с 161 до 273 тыс. руб.

При прочих равных условиях вариант ЭВЛ + рЦСА остается более экономичным по сравнению с МФК + ЦСА, если цена ЭВЛ со-

ставляет менее 426,1 руб. за 1 мг, что на 58% больше базового значения, используемого в модели (то есть текущей предельной отпускной цены, зарегистрированной в ПЖНВЛП + 10% НДС). Таким образом, полученные результаты можно считать в слабой степени чувствительными к изменению цены на ЭВЛ.

Анализ влияния включения ЭВЛ на бюджет программы 7ВЗН

Для оценки изменения затрат федерального бюджета в случае включения ЭВЛ в программу 7ВЗН, в первую очередь, на основе соотношения (1) было рассчитано общее количество пациентов в рассматриваемых группах (см. табл. 8).

Результаты анализа влияния на бюджет представлены в таблице 9.

В первый год после включения ЭВЛ в программу 7ВЗН затраты федерального бюджета сократятся на 11,1 млн руб. Как и ранее, источником сокращения расходов является более низкая стоимость ЭВЛ по сравнению с МФК, а также меньшая доза ЦСА при сочетании с ЭВЛ. Следует также отметить, что экономия расходов по программе 7ВЗН будет увеличиваться со временем. Так, во второй год экономия достигнет 34 млн руб. и далее будет увеличиваться приблизительно на 22 млн руб. в год. К пятому году общее сокращение затрат составит более 97 млн руб., а за весь пятилетний период сокращение расходов составит 275 млн руб.

Полученные нами результаты не в полной мере совпадают с ранее проведенными работами по рассматриваемой теме. Так, в работе [4] было показано, что применение ЭВЛ (Сертикан) + рЦСА (Сандиммун неорал) является более затратной стратегией ведения больных по сравнению с МФК (СеллСепт) + ЦСА (Сандиммун неорал); стратегия ЭВЛ + рЦСА оказалась на 13% более затратной, чем МФК + ЦСА. Однако в настоящее время стоимость ЭВЛ сократилась на 67% по сравнению со значением, использованном в работе [4]. Кроме того, при расчете стоимости курса лекарственной терапии в указанной работе использовалась иная схема дозировки ЦСА, которая приводила к удорожанию стратегии ЭВЛ + рЦСА. Наконец, авторы указанной работы не рассматривали различий в безопасности применяемых стратегий ведения больных.

¹ Согласно [20] доля пациентов с R-D-серостатусом составляет 22,4%. Тогда для 22,4% пациентов стоимость профилактики равна нулю, а для 77,6% пациентов – 342 тыс. руб. (см. табл. 7). Таким образом, в среднем профилактика при ЭВЛ + рЦСА стоит 265 тыс. руб. (22,4%×0+77,6%×342), а экономия на профилактике ЦМВ-инфекции при применении ЭВЛ + рЦСА в расчете на одного пациента составляет 77 тыс. руб. (342–265). Итоговая разность затрат в случае одинаковой у обеих групп схемы профилактики составляет 161 тыс. руб. (см. табл. 7). Тогда в случае отмены профилактики у R-D-пациентов в группе ЭВЛ + рЦСА разность затрат составит 238 тыс. руб. в пользу ЭВЛ + рЦСА (161+77).

² При расчете предполагалось равенство частот смерти пациентов, гибели и отторжения трансплантатов между рассматриваемыми вариантами (на уровне соответствующих частот для ЭВЛ + рЦСА).

Категория пациентов	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Количество новых пациентов первого года, получивших Эверолимус вследствие включения его в программу 7 высокочастотных нозологий	168	336	336	336	336
Количество пациентов второго (и посл.) года, получивших Эверолимус вследствие включения его в программу 7 высокочастотных нозологий, в т. ч.:	0	158	465	757	1034
2-го года	0	158	316	316	316
3-го года	0	0	149	299	299
4-го года	0	0	0	142	285
5-го года	0	0	0	0	135

Таблица 8. Расчетное число пациентов, получающих Эверолимус + редуцированная доза Циклоспорина в течение 5 лет (при включении Эверолимуса в программу 7 высокочастотных нозологий).

Источник: расчеты авторов.

Категория пациентов и препараты, учтенные в расчетах	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
<i>Без включения Эверолимуса в программу 7 высокочастотных нозологий</i>					
Пациенты первого года, получающие Микофеноловую кислоту + стандартную дозу Циклоспорина	42,4	84,8	84,8	84,8	84,8
Пациенты второго (и посл.) года, получающие Микофеноловую кислоту + стандартную дозу Циклоспорина	0,0	38,1	112,4	182,9	250,0
ИТОГО	42,4	122,9	197,2	267,7	334,8
<i>После включения Эверолимуса в программу 7 высокочастотных нозологий</i>					
Пациенты первого года, получающие Эверолимус + редуцированную дозу Циклоспорина	31,3	62,7	62,7	62,7	62,7
Пациенты второго (и посл.) года, получающие Эверолимус + редуцированную дозу Циклоспорина	0,0	26,7	78,6	127,9	174,8
ИТОГО	31,3	89,4	141,3	190,6	237,5
Разница (после – до)	-11,1	-33,6	-55,9	-77,1	-97,3
за счет пациентов первого года	-11,1	-22,1	-22,1	-22,1	-22,1
за счет пациентов второго (и посл.) года, получающих Эверолимус + редуцированную дозу Циклоспорина	0,0	-11,5	-33,8	-55,0	-75,2

Таблица 9. Изменение расходов федерального бюджета вследствие включения ЭВЛ в программу 7 высокочастотных нозологий, млн руб.

При оценке изменения расходов федерального бюджета вследствие включения ЭВЛ в программу 7ВЗН также следует учитывать, что в настоящее время существует определенное число пациентов, которые получают ЭВЛ за счет региональных льгот. В случае включения ЭВЛ в программу 7ВЗН часть данных пациентов станут получать ЭВЛ за счет программы 7ВЗН, что может привести к снижению экономии расходов федерального бюджета по сравнению со значениями, полученными в ходе данного исследования. Между тем, учесть данных пациентов в настоящем исследовании не представляется возможным, так как отсутствует информация об их количестве.

Заключение

Применение ЭВЛ + рЦСА является ресурсосберегающей стратегией в сравнении с МФК + ЦСА за счет меньших расходов на сами лекарственные препараты и лечение неблагоприятных явлений, развивающихся на фоне иммуносупрессивной терапии.

Включение ЭВЛ в программу 7ВЗН уже на первом году приведет к сокращению расходов федерального бюджета благодаря меньшей стоимости лечения ЭВЛ + рЦСА в сравнении с МФК + ЦСА. Кроме того, со временем следует ожидать дальнейшего роста экономии за счет увеличения численности пациентов, получающих ресурсосберегающую альтернативу.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской деятельности Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов» (президент – акад. РАН В.И. Петров).

Литература:

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перито-

неального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая). Нефрология и диализ. 2014; 192-227.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата Тимоглобулин. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3138.htm.

3. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике инфекционных осложнений у пациентов с трансплантированной почкой / А.В. Ватазин, С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк, Е.И. Прокопенко, В.Е. Сюткин, Н.А. Томилина. http://nonr.ru/?page_id=3126.

4. Куликов А.Ю. Фармакоэкономические аспекты применения различных схем иммуносупрессивной фармакотерапии после трансплантации почки. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2008; 1: 12-17.

5. Письмо Минздрава России от 15.12.2014 N 11.9/10/2-9454 «О способах оплаты медицинской помощи, оказанной в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» (вместе с «Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования»).

6. Постановление Правительства РФ от 28.11.2014 №1273 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов».

7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 декабря 2012 г. №1575н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при наличии трансплантированной почки».

8. Распоряжение Правительства РФ от 30 декабря 2014 г. № 2782р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год, а также перечней

лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

9. Трансплантация почки. Национальные клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». 2013; 50 с.

10. Chapman J.R. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity – lest we forget. *Am J Transplant.* 2011; 11 (4): 693-697.

11. Cibrik D., Tedesco Silva H. Jr., Vathsala A., Lackova E. et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation.* 2013; 95: 933-942.

12. Ferté C., Paci A., Zizi M., Gonzales D.B. et al. Natural history, management and pharmacokinetics of everolimus-induced-oral ulcers: insights into compliance issues. *European Journal of Cancer.* 2011; 47 (15): 2249-2255.

13. Gondos A., Döhler B., Brenner H., Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation.* 2013; 95 (2): 267-274.

14. Humar A., Limaye A.P., Blumberg E.A. et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation.* 2010; 90: 1427.

15. Kaplan B., Qazi Y., Wellen J.R. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplantation reviews (Orlando, Fla.).* 2014; 28 (3): 126-133.

16. Karam G. Käble T., Alcaraz A., Aki F.T. et al. Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology. 2014.

17. Kurtkoti J., Sakhujia V., Sud K., Minz M. et al. The Utility of 1- and 3-Month Protocol Biopsies on Renal Allograft Function: A Randomized Controlled Study. *American Journal of Transplantation.* 2008; 8: 317-323.

18. Mahé E., Morelon E., Lechaton S. et al. Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. *Transplantation.* 2005; 79: 476-482.

19. Morales J.M., Marcén R., del Castillo D. et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27 (4): 39-46.

20. Tedesco Silva H. Jr., Cibrik D., Johnston T., Lackova E. et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal-Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation.* 2010; 10: 1401-1413

References:

1. Bikbov B.T., Tomilina N.A. Replacement therapy in patients with chronic renal insufficiency methods of peritoneal dialysis and kidney transplantation in the Russian Federation in 1998-2011, the (Report to the Russian Register of renal replacement therapy. Part Two). *Nephrology and Dialysis [Zamestitel'naya terapiya bof'nykh s khronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'yu metodami peritoneal'nogo dializa i transplantatsii pochki v Rossiiskoi Federatsii v 1998-2011 g. (Otchet po dannym Rossiiskogo registra zamestitel'noi pochechnoi terapii. Chast' vtoraya). Nefrologiya i dializ].* 2014; 192-227.

2. Instructions for use of the drug Timoglobulin [*Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata Timoglobulin*]. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3138.htm.

3. Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and prevention of infectious complications in patients with transplanted kidney / AV Vatazin, SV Gauthier, JG Moysyuk, EI Prokopenko, VE Sjutkin, NA Tomilina [*Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike infektsionnykh oslozhnenii u patsientov s transplantirovannoi pochki / A.V. Vatazin, S.V. Got'e, Ya.G. Moysyuk, E.I. Prokopenko, V.E. Sjutkin, N.A. Tomilina*]. http://nonr.ru/?page_id=3126.

4. Kulikov A.Yu. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoecomics and pharmacoepidemiology / *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2008; 1: 12-17.

5. Letter from the Ministry of Health of Russia 15.12.2014 N 11.9/10 / 2-9454 «On the methods of payment of medical assistance provided under the program of state guarantees of free provision of medical care to citizens» (with the «Guidelines on how to pay for medical care at the expense of compulsory health insurance») [*Pis'mo Minzdrava Rossii ot 15.12.2014 N 11.9/10/2-9454 «O sposobakh oplaty meditsinskoi pomoshchi, okazannoi v ramkakh programmy gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi» (vmeste s «Metodicheskimi rekomendatsiyami po sposobam oplaty meditsinskoi pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya»)]*].

6. Government Decree of 28.11.2014 №1273 «On the Program of the state guarantees the free provision of medical care to citizens for 2015 and the planning period of 2016 and 2017» [*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.11.2014 №1273 «O Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2015 god i na planovyi period 2016 i 2017 godov»*].

7. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 28, 2012 №1575n «On approval of the standard of primary health care in the presence of transplanted kidneys» [*Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 28 dekabrya 2012 g. №1575n «Ob utverzhenii standarta pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi pri nalichii transplantirovannoi pochki»*].

8. Order of the Government of the Russian Federation of December 30, 2014 № 2782r «On approving the list of vital and essential medicines in 2015, as well as lists of drugs for medical use and a minimum range of medicines required for medical care» [*Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 30 dekabrya 2014 g. № 2782r «Ob utverzhenii perechnya zhiznennno neobkhodimykh i vazhneishikh lekarstvennykh preparatov na 2015 god, a takzhe perechnei lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimykh dlya okazaniya meditsinskoi pomoshchi»*].

9. Kidney transplantation. National clinical guidelines. Russian public organization transplant «Russian transplantologicheskoe society» [*Transplantatsiya pochki. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya transplantologov «Rossiiskoe transplantologicheskoe obshchestvo»*]. 2013; 50 s.

10. Chapman J.R. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity – lest we forget. *Am J Transplant.* 2011; 11 (4): 693-697.

11. Cibrik D., Tedesco Silva H. Jr., Vathsala A., Lackova E. et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation.* 2013; 95: 933-942.

12. Ferté C., Paci A., Zizi M., Gonzales D.B. et al. Natural history, management and pharmacokinetics of everolimus-induced-oral ulcers: insights into compliance issues. *European Journal of Cancer.* 2011; 47 (15): 2249-2255.

13. Gondos A., Döhler B., Brenner H., Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation.* 2013; 95 (2): 267-274.

14. Humar A., Limaye A.P., Blumberg E.A. et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation.* 2010; 90: 1427.

15. Kaplan B., Qazi Y., Wellen J.R. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplantation reviews (Orlando, Fla.).* 2014; 28 (3): 126-133.

16. Karam G. Käble T., Alcaraz A., Aki F.T. et al. Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology. 2014.

17. Kurtkoti J., Sakhujia V., Sud K., Minz M. et al. The Utility of 1- and 3-Month Protocol Biopsies on Renal Allograft Function: A Randomized Controlled Study. *American Journal of Transplantation*. 2008; 8: 317-323.

18. Mahé E., Morelon E., Lechaton S. et al. Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. *Transplantation*. 2005; 79: 476-482.

19. Morales J.M., Marcén R., del Castillo D. et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (4): 39-46.

20. Tedesco Silva H. Jr., Cibrik D., Johnston T., Lackova E. et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal-Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2010; 10: 1401-1413

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. Статья включает результаты клинико-экономического исследования, проведенного при поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия). ООО «Новартис Фарма» (Россия) несет ответственность за содержание статьи и его соответствие результатам исследования.

374741/NEOR/A4/03.15/2000

Сведения об авторах:

Авксентьева Мария Владимировна – д.м.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, ведущий научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, профессор Высшей школы управления здравоохранением Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Адрес: проспект Вернадского, д. 82, стр.1, 119571, Москва, Россия. РАНХиГС, ИПЭИ, Лаборатория оценки технологий в здравоохранении. Тел.: +74999569528, +74999569529. E-mail: avksent@yahoo.com.

Авксентьев Николай Александрович – научный сотрудник Центра исследований региональных реформ Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, младший научный сотрудник Центра перспективного финансового планирования, макроэкономического анализа и статистики финансов Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Адрес: Настасьинский пер., д. 3, стр. 2, 127006, Москва, Россия. Тел.: +74956997414. E-mail: na@nifi.ru.

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доцент курса ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета. Адрес: пл. Павших борцов, д. 1, 400131, Волгоград, Россия. Тел.: +79023831020. E-mail: mufrolov66@gmail.com.

Деркач Елена Владимировна – к.м.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. Адрес: проспект Вернадского, д. 82, стр. 1, Москва, 119571, Россия. РАНХиГС, ИПЭИ, Лаборатория оценки технологий в здравоохранении. Тел.: +74999569528, +74999569529. E-mail: evd@hta-rus.ru.

About the authors:

Avxentyeva Maria Vladimirovna – PHD (doctor of medical sciences), leading research fellow of Laboratory for health technology assessment of Applied economic research Institute of Russian academy of national economy and public administration, leading research fellow of Centre for health finance of Research Financial institution of Ministry of Finance and professor of High school of healthcare management of the First Moscow state medical university named after I.M. Sechenov. Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, 119571, Russia, RANEPА IPEI, Laboratory for health technology assessment. Tel.: +74999569528, +74999569529. E-mail: avksent@yahoo.com.

Avxentyev Nikolay Alexandrovich – research fellow of Centre for regional reforms research of Applied economic research Institute of Russian academy of national economy and public administration and junior research fellow of Centre for perspective financial planning, macroeconomic analysis and financial statistics of Research Financial institution of Ministry of Finance. Address: Nastasyinsky per., 3-2, Moscow, 127006, Russia. Tel.: +74956997414; E-mail: na@nifi.ru.

Frolov Maxim Yurievich – PHD (candidate of medical sciences), assistant professor (FUV module) of Clinical pharmacology and intensive therapy department of Volgograd state medical university. Address: Pavshih borzov pl., 1, Volgograd, 400131, Russia. Tel.: +79023831020. E-mail: mufrolov66@gmail.com.

Derkach Elena Vladimirovna – PHD (candidate of medical sciences), leading research fellow of Laboratory for health technology assessment of Applied economic research Institute of Russian academy of national economy and public administration. Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, 119571, Russia. RANEPА IPEI, Laboratory for health technology assessment. Tel.: +74999569528, +74999569529. E-mail: evd@hta-rus.ru.