

## Экономические и социальные аспекты лечения гипофизарного нанизма препаратами рекомбинантного гормона роста

© М.В. Воронцова<sup>1\*</sup>, Е.В. Нагаева<sup>1</sup>, Н.Б. Найговзина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

**Обоснование.** Гипофизарный нанизм является орфанным заболеванием, при котором необходимо патогенетическое лечение. В отечественной литературе отсутствуют исследования, посвященные медико-экономической эффективности терапии дефицита гормона роста (ДГР) препаратами рекомбинантного гормона роста (рГР).

**Цель.** Расчет эффективности затрат терапии рГР у детей с ДГР в Российской Федерации в рамках программы «7 высокозатратных нозологий».

**Методы.** Изучены данные 50 детей с диагнозом ДГР, проживающих в 4 субъектах РФ и получавших лечение рГР в рамках программы «7 высокозатратных нозологий». Оценивали объемы потребления препарата и экономическую составляющую: стоимость лечения и мониторинга в течение  $\geq 6$  лет. Приростная стоимость рассчитана как разница между программой, при которой ребенок с ДГР обеспечен лечением рГР и мониторингом, и альтернативной программой, когда ребенок с подтвержденным ДГР получает финансовую, социальную помощь и медицинское обследование.

**Результаты.** Медиана стоимости лечения одного ребенка рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут за весь анализируемый период (в среднем 6,95 года) составила 437,5 тыс. руб., или 8,12 тыс. долл. США. Медиана стоимости лечения одного ребенка в год составила 63,6 тыс. руб./год, или 1,09 тыс. долл. США/год. С учетом стоимости лечения и мониторинга комплексное ведение одного пациента составило в среднем 68,4 тыс. руб. в год (470,7 тыс. руб. за 6,95 года); на долю мониторинга приходилось 7,05%. Стоимость всего комплекса выплат и обследований для одного ребенка-инвалида составила 178,97 тыс. руб. в год, или 1243,86 тыс. руб. за 6,95 года (доля медицинского обследования — 1,2%). При расчете стоимостной разницы между программой, при которой ребенок с ДГР обеспечен лечением и мониторингом, и альтернативной программой, при которой ребенок с ДГР не обеспечен лечением, получает соответствующие выплаты по инвалидности и медицинское обследование, приростная стоимость составила 110,6 тыс. руб. на ребенка в год (773,18 тыс. руб. за 6,95 года).

**Заключение.** Исследование показало, что лечение детей с ДГР в рамках программы «7 высокозатратных нозологий» является экономически эффективным как для пациента, так и для общества и государства в целом. Так, приростная стоимость между двумя программами за 6,95 года составила 110,6 тыс. руб. в год, или 773,18 тыс. руб. Результаты исследования свидетельствуют о важности всестороннего учета эффектов и затрат при оценке эффективности медицинских программ, особенно в случае орфанных заболеваний.

**Ключевые слова:** гипофизарный нанизм, лечение, мониторинг, экономическая эффективность, дети.

## Economic and social aspects of pituitary dwarfism treatment with recombinant growth hormone

© Maria V. Vorontsova<sup>1\*</sup>, Elena V. Nagaeva<sup>1</sup>, Nelli B. Naygovzina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

**Rationale.** Pituitary dwarfism is an orphan disease requiring pathogenetic treatment. The domestic literature lacks studies devoted to the medical and economic effectiveness of treatment for growth hormone deficiency (GHD) using recombinant growth hormone (rGH) drugs.

**Aim.** To analyze the cost effectiveness of rGH therapy in GHD children in the Russian Federation under the Program «7 High-Cost Nosologies».

**Material and methods.** We analyzed data of 50 GHD children living in 4 regions of the Russian Federation and receiving rGH therapy under the Program «7 High-Cost Nosologies». We evaluated the amount of drug consumption and the economic component: the cost of treatment and monitoring for  $\geq 6$  years. The incremental cost was calculated as the difference between a program providing a GHD child with rGH treatment and monitoring and an alternative program providing a GHD child with financial and social assistance and medical examination.

**Results.** The median cost of treatment of a single child with rGH at a dose of 0.033 mg/kg/day was 437.5 thousand rubles or 8.12 thousand US dollars for the entire analyzed period (mean, 6.95 years). The median cost of treatment per child per year was 63.6 thousand rubles/year or 1.09 thousand USD/year. Given the cost of treatment and monitoring, the integrated management of one patient cost 68.4 thousand rubles per year (470.7 thousand rubles for 6.95 years), on average, with monitoring accounting for 7.05%. The total cost of all benefits and examinations for one disabled child was 178.97 thousand rubles per year or 1,243.86 thousand rubles for 6.95 years (medical examinations accounted for 1.2%). Upon calculating the cost difference between the program providing a GHD child with treatment and monitoring and the alternative program when a GHD child was not provided with treatment, but received appropriate disability payments and medical examination, the incremental cost amounted to 110.6 thousand rubles per child per year (773.18 thousand rubles for 6.95 years).

**Conclusion.** The study demonstrates that treatment of GHD children under Program «7 High-Cost Nosologies» is cost-effective for both the patient and society and the state in general. For example, the incremental cost between the two programs is 110.6 thousand rubles for a year or 773.18 thousand rubles for 6.95 years. The study results indicate the importance of thorough analysis of the effects and costs in assessing the effectiveness of medical programs, especially in the case of orphan diseases.

**Keywords:** pituitary dwarfism, treatment, monitoring, economic effectiveness, children.

Гипофизарный нанизм является орфанным заболеванием, при котором необходимо патогенетическое лечение. С 2007 г., в соответствии с Федеральным законом №238 от 19.12.2006 «О федеральном бюджете на 2007 год» [1], начались централизованные закупки за счет средств федерального бюджета препаратов для лечения в амбулаторных условиях пациентов, страдающих гипофизарным нанизмом. Лекарственное обеспечение пациентов осуществлялось в соответствии с данными Федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей, правила ведения которого были определены приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от апреля 2008 г. (далее Регистр) в рамках программы под названием «7 высокотратных нозологий» [2, 3]. В отечественной литературе отсутствуют исследования, посвященные медико-экономической эффективности терапии дефицита гормона роста (ДГР) препаратами рекомбинантного гормона роста (рГР). Как показывает мировая практика, аналитические работы по комплексной оценке эффективности программ и проектов в сфере здравоохранения создают основу для принятия управленческих решений органами государственной власти, ассоциациями, институтами и т.п. относительно целесообразности их поддержки и/или осуществления, а также развития [4–6].

Один из возможных методов оценки эффективности программ в сфере экономики здравоохранения получил название «анализа эффективности затрат» (cost-effectiveness) [7]. Чаще исследуется эффект не единичной медицинской программы, а взаимоисключаемые методы (схемы лечения), т.е. применение одного метода подразумевает замену или исключение другого. В таком случае необходим расчет природного коэффициента эффективности затрат (ПКЭЗ, ICER — incremental cost-effectiveness ratio).

В стоимость исследуемого медицинского вмешательства принято включать прямые и косвенные затраты, а также «неосязаемые» затраты, оценка которых нередко сложна, но считается необходимой. В условиях лечения ДГР в категорию прямых затрат можно отнести стоимость комплекса обследований пациента для установления и постановки диагноза, стоимость лечения, включая стоимость препарата рГР, которая зависит от применяемой дозы и длительности лечения, а также стоимость мониторинга всего периода лечения. К косвенным затратам можно отнести оплату отпуска родителю на посещение врача в рамках мониторинга терапии. Эффективное лечение, которым является терапия препаратами

рГР, в большинстве случаев исключает необходимость определения пациента в категорию ребенка-инвалида и впоследствии инвалида в зрелом возрасте. К нематериальным издержкам лечения следует отнести проявление побочных эффектов рГР, дискомфорт от ежедневных инъекций препарата и т.п.

#### **Экономическая эффективность применения рГР у детей**

Уже в начале 2000-х годов британские ученые обращали внимание на необходимость комплексного подхода к анализу медицинских программ, включая социально-экономические исследования применения рГР у детей с различными диагнозами, в частности у детей с ДГР [8].

В 2002 г. британскими аналитиками был проведен анализ финансовых и социальных эффектов применения рГР у детей с различными патологиями, включая ДГР. Рекомбинантный ГР относится к высокотехнологичным генноинженерным препаратам [9]. Расчеты велись исходя из продолжительности терапии у детей с ДГР в среднем от 4,5 до 8,1 года, диагностированном в возрасте 5–8 лет, и рекомендуемой терапевтической дозы от 0,025 до 0,05 мг/кг/сут. В среднем ПКЭЗ для детей с ДГР составил 43,1–53,4 тыс. фунтов стерлингов на одного ребенка (83,2–103,1 тыс. долларов США) за все время лечения; доля стоимости препарата составила 93,6%, доля стоимости мониторинга — 6,4%. Сравнение проводилось с альтернативной моделью, при которой врач ограничивается наблюдением за пациентами в отсутствие терапии.

В 2015 г. шведскими аналитиками был рассчитан ПКЭЗ для детей с ДГР, получающих рГР, исходя из стоимости соматропина 231,14 шведских крон/мг препарата (27,38 долларов США) при средней продолжительности лечения 5,1 года. Средняя терапевтическая доза рГР для детей с ДГР в Швеции составляет 0,023 мг/кг/сут. Таким образом, суммарная природная стоимость препарата рГР для лечения детей с ДГР в Швеции оценивалась в 372,9 тыс. шведских крон (44,2 тыс. долларов США) на одного ребенка за весь период наблюдения. Дальнейший анализ включал расчет затрат на визит к врачу-эндокринологу и определение показателя качества жизни ребенка в пересчете на годы полноценной жизни (QALY — Quality adjusted life years). У пациентов, получавших лечение, QALY увеличивалось на 3,25 года ПКЭЗ терапии рГР детей с ДГР определялся в 120,5 тыс. шведских крон на один год качественно высокой жизни (15,2 тыс. долларов США в ценах июля 2016 г.) [6]. Учитывая показатель в 500–600 тыс. шведских крон (порог готовности шведского населения вкладывать в здоровье общества), Christensen и соавт. [6, 7] пришли к выводу, что лечение детей с ДГР препаратами рГР является не только клинически эффективным, но и экономически обоснованным.

По мнению ряда авторов [6, 7], было бы ошибочным воспринимать рекомендации по применению анализа эффективности затрат в качестве единственного критерия при принятии решений по выбору медицинской программы. Результаты такого анализа могут служить полезными индикаторами, позволяющими лицам, принимающим решения, более аргументированно подходить к выбору лечения различных заболеваний. Это обосновывает достаточно широкое распространение данного аналитического инструмента в различных областях медицины и различных странах.

В настоящее время подобного рода исследования в России не представляются возможными, так как национальных данных об уровне качества жизни у детей с ДГР или изменении этого уровня на фоне терапии не существует. Для проведения подобных исследований требуется создание соответствующих опросных листов для данной группы пациентов или адаптация уже имеющихся и используемых в зарубежной практике анкет к российским реалиям, как, например, было сделано в Японии [10].

**Цель** настоящего исследования — расчет эффективности затрат терапии рГР у детей с ДГР в РФ в рамках программы «7 высокозатратных нозологий».

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Исучены данные 50 детей с диагнозом ДГР, проживающих в 4 субъектах РФ и получавших лечение препаратом рГР в рамках программы «7 высокозатратных нозологий». В данном исследовании начало терапии у детей этой группы зафиксировано в период с ноября 2007 г. по 2010 г., окончание терапии — с 2013 г. до июля 2016 г. включительно. При этом часть детей продолжили терапию после окончания срока исследования. В частности, в исследование вошли данные 25 детей из Тверской области, 7 — из Тюменской области, 6 — из Ульяновской области и 12 — из Республики Мордовия. Программа «7 высокозатратных нозологий» финансируется с 2007 г., Федеральный регистр, в частности регистр пациентов с гипопитарным нанизмом, ведется с 2008 г. Таким образом, сбор данных оказался возможным за неполные 8 лет, что осложнило поиск детей с полностью завершённым лечением строго в рамках программы. Поэтому приведенные данные могут претерпевать изменения по мере продолжения действия программы.

### Критерии соответствия

Критериями включения являлись: продолжительность терапии в течение  $\geq 6$  лет, непрерывные данные о дозе принятого препарата в Регистре.

### Оценка результатов

Для оценки объема потребления препарата исследовались следующие клинические данные: возраст на момент начала и окончания терапии рост-стимулирующей дозой рГР, рост и SDS роста, вес и SDS веса на момент начала и окончания терапии рГР, количество потребленного ребенком препарата за время лечения. Также оценивались дельта роста и дельта SDS роста, дельта веса и дельта SDS веса, продолжительность терапии, расчетное потребление препарата за год терапии, количество потребленного препарата за прибавленный сантиметр роста и за прибавленную единицу SDS роста.

Для оценки экономической составляющей терапии рГР при ДГР у детей рассчитывались стоимость лечения препаратом рГР и стоимость мониторинга состояния здоровья ребенка (далее мониторинг) на фоне лечения рГР по программе, приведенной в табл. 1.

Были рассчитаны следующие параметры стоимости рГР:

- стоимость лечения одного ребенка в течение всего периода терапии рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут;
- стоимость лечения одного ребенка рГР за один год;
- стоимость одной прибавленной единицы SDS роста за время терапии рГР.

Расчеты проведены исходя из стоимости рГР 136,9 руб/мг. Данные предоставлены в виде медианы с перцентильным интервалом (медиана [25%; 75%]). Стоимость одной прибавленной единицы SDS роста представлена в двух видах: в виде среднего значения стоимости на одну единицу, а также в виде медианы стоимости на одну единицу с перцентильным интервалом. В первом случае использовалась формула:

$$\text{Стоимость единицы SDS роста} = \frac{\text{Стоимость всего объема препарата за весь период}}{\text{Всего прибавлено единиц SDS роста исследуемой выборки}}$$

Тарифы на оплату исследований, входящих в мониторинг, были проанализированы по каждому из вышеперечисленных регионов с 2008 г. по июль 2016 г. включительно, на основе чего была рассчитана средняя стоимость мониторинга. По данным анализа базы Genesis, в течение 4,5 года после установления диагноза изолированного ДГР существует 20% вероятность развития у ребенка дефицита других гормонов гипофиза [11, 12]. В связи с этим, а также следуя федеральным клиническим рекомендациям, в стоимость мониторинга включены исследования свободного тироксина ( $T_4_{\text{св}}$ ) и кортизола на протяжении всего периода наблюдения, половых гормонов с коэффициентом 0,20. Поскольку МРТ головного мозга показана в случаях необходимости наблюдения за состоянием тканей после удаления объемных образований (опухоли селлярной области

Таблица 1. Программа мониторинга ребенка на фоне терапии рГР

Наименование исследования	Кратность
<i>Ежегодное наблюдение за ребенком на фоне лечения</i>	
<b>Специальные исследования</b>	
Посещение эндокринолога	2х /год
Определение ИФР-1 крови	2х /год
Гормональные исследования функции щитовидной железы и надпочечников (Т <sub>4</sub> <sub>св.</sub> , кортизол)	2х /год
Определение половых гормонов (ЛГ, ФСГ, эстрадиол, тестостерон)	По показаниям
Определение гликированного гемоглобина в капиллярной крови	2х /год
Рентгенография кистей рук и л/ч суставов	1х /год
Консультация окулиста	1х /год
МРТ головного мозга	По показаниям
<b>Общие исследования</b>	
Общеклинический анализ крови	2х /год
Биохимический анализ крови	2х /год
Общеклинический анализ мочи	2х /год
<i>Завершающее обследование</i>	
<b>Специальные исследования</b>	
Посещение эндокринолога	1х
Определение ИФР-1 крови	1х
Гормональные исследования функции щитовидной железы и надпочечников (Т <sub>4</sub> <sub>св.</sub> , кортизол)	1х
Определение половых гормонов (ЛГ, ФСГ, эстрадиол, тестостерон)	По показаниям
Определение гликированного гемоглобина капиллярной крови	1х
Рентгенография кистей рук и л/ч суставов	1х
Консультация окулиста	1х
МРТ головного мозга	По показаниям
<b>Общие исследования</b>	
Общеклинический анализ крови	1х
Биохимический анализ крови	1х
Общеклинический анализ мочи	1х

или опухоли головного мозга, отдаленные от sellarной области) [13, 14], стоимость МРТ включена в мониторинг с коэффициентом 0,07, который рассчитан на основе частоты встречаемости приобретенных форм ДГР вследствие осложнений лечения опухолей мозга [15].

Средняя стоимость мониторинга на одного ребенка за все время наблюдения складывалась из составляющих:

— средняя стоимость мониторинга по регионам за каждый год лечения, умноженная на коэффициент 6,95 года (медиана продолжительности лечения в годах);

— средняя стоимость завершающего обследования по окончании терапии.

Программа мониторинга состояния здоровья ребенка-инвалида с диагнозом ДГР в условиях альтернативного сценария отсутствия лечения представлена в **табл. 2**.

Приростная стоимость рассчитана как разница между сценарием, при котором ребенок с подтвержденным ДГР обеспечен лечением рГР и мониторингом, и гипотетическим альтернативным сценарием, когда ребенок с подтвержденным диагнозом ДГР надлежащего лечения не получает, а вместо этого

получает соответствующую финансовую, социальную помощь и медицинское обследование:

$$\text{Приростная стоимость} = C_2 - C_1,$$

где  $C_2$  — стоимость комплексного ведения ребенка с ДГР, включая лечение рГР и регулярный мониторинг;  $C_1$  — стоимость комплекса медицинского обследования (1 раз в год) и соответствующих выплат по инвалидности ребенку и его семье.

#### Этическая экспертиза

Все данные предоставлены в деперсонализированном виде. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ ЭНЦ, дополнение к протоколу №14 от декабря 2016 г.

#### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался и был резко ограничен за счет имеющихся пробелов в заполнении информации о дозе препарата в Регистре, а также наличием большого количества случаев с продолжительностью лечения менее 6 лет.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием программного обеспечения Excel компании «Microsoft» и Prism компании

Таблица 2. Программа мониторинга пациента с ДГР в условиях отсутствия лечения

Наименование исследования	Кратность
<b>Специальные исследования</b>	
Посещение эндокринолога	1х /год
Определение ИФР-1 крови	1х /год
Гормональные исследования функции щитовидной железы и надпочечников (Т <sub>св</sub> , кортизол)	1х /год
Рентгенография кистей рук и л/ч суставов	1х /год
Консультация окулиста	1х /год
МРТ головного мозга	По показаниям
<b>Общие исследования</b>	
Общеклинический анализ крови	1х /год
Биохимический анализ крови	1х /год
Общеклинический анализ мочи	1х /год

Таблица 3. Основные параметры анализа данных исследуемой выборки: клиническая и экономическая эффективность терапии ГР (Ме [Q25%; Q75%])

Параметр	Значение
Всего обследовано детей	50
Возраст начала терапии, годы	8,96 [6,70; 10,79]
Продолжительность терапии, годы	6,95 [5,69; 7,81]
Продолжительность терапии, мес	83,34 [68,30; 93,71]
Прибавка в росте за исследуемый период (дельта роста), см	39,25 [31,00; 47,13]
Прибавка в SDS роста за исследуемый период (дельта SDS роста), единиц SDS	1,35 [0,16; 2,21]
Количество потребленного рГР за все время терапии, мг	3196 [2506; 4012]
Количество потребленного рГР на ребенка в год, мг/год	464,9 [376,5; 578,0]
Количество потребленного рГР на ребенка в месяц, мг/мес	38,74 [31,09; 48,17]
Количество потребленного рГР на 1 см прибавленного роста, мг/см	77,62 [58,55; 112,3]
Количество потребленного рГР на 1 дополнительную единицу SDS роста, мг/единицу SDS роста	1627 [567,9; 3219]
Стоимость лечения в расчете на одного ребенка в год без мониторинга, тыс. руб/год (долларов США)	63,6 [51,07; 79,13] (1100,0)
Стоимость прибавленной единицы SDS роста, тыс. руб/единицу SDS роста (долларов США)	353,7 [205,8; 3554,5]* (6090,0)
Стоимость лечения на одного пациента за исследуемый период без мониторинга, тыс. руб (долларов США)	

Примечание. \* — с применением статистических модификаций (см. раздел «Материалы и методы»).

«Graphpad», США. Для определения характера распределения данных использовался тест на нормальное распределение Агостино—Пирсона. Поскольку большинство данных имело непараметрический характер распределения, для выявления достоверных отличий между выборками использовался тест Манна—Уитни. Достоверными считались отличия при  $p < 0,05$ .

В случае низкой эффективности лечения, что выражалось в отрицательном значении дельты SDS роста, для расчета медианы и перцентильных интервалов показателя стоимости на одну прибавленную единицу SDS роста (руб./SDS), эффективности лечения в каждом конкретном случае присваивалось значение «0» ( $\Delta$ SDS роста = 0), а стоимости лечения присваивалось значение «+бесконечность» (руб./SDS = +  $\infty$ ).

## Результаты

Медиана возраста 50 детей на момент включения в программу «7 высокозатратных нозологий» соста-

вила 8,96 [6,70; 10,79] года, средний возраст по завершению анализа данных — 15,74 [13,52; 17,54] года. Важно отметить, что некоторые дети продолжают получать лечение. Медиана продолжительности терапии в исследованной выборке составила 6,95 [5,69; 7,81] года или 83,34 [5,69; 7,81] мес (табл. 3).

Медиана SDS роста детей на момент включения в программу составила  $-2,61$  [ $-3,18$ ;  $-1,91$ ], медиана SDS веса —  $-1,99$  [ $-2,59$ ;  $-1,19$ ]. На дату завершения анализа медиана SDS роста равнялась  $-1,25$  [ $-2,04$ ;  $-0,58$ ], а медиана SDS веса —  $-0,92$  [ $-1,87$ ;  $-0,09$ ].

За время терапии медиана прибавки в росте, выраженная в  $\Delta$ SDS роста, составила 1,34 [0,16; 2,21]. Вместе с тем в 22% случаев (11/50) эффективность терапии была низкой, что отражено в отрицательном значении прироста SDS ( $\Delta$ SDS роста от  $-2,61$  до  $-0,1$ ).

Медиана стоимости лечения одного ребенка рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут за весь анализируемый период составила 437,5 тыс. руб. [343,0; 549,2] (или 6,8 тыс. долларов США [5,3; 8,5] по курсу сентября

2016 г.). Медиана стоимости лечения одного ребенка в год составила 63,6 тыс. руб./год [51,1; 79,1], или 0,99 тыс. долларов США/год [0,79; 1,23].

В настоящее время средняя стоимость одной прибавленной единицы SDS роста в среднем составляет 380,9 тыс. руб. (6,57 тыс. долларов США/1SDS). С учетом модификаций, примененных к расчету стоимости лечения (см. раздел «Материалы и методы»), медиана стоимости одной единицы SDS роста составила 353,7 тыс. руб. [205,8; 3554,5], или 6,09 тыс. долл. США/1SDS [3,54; 61,28].

Средняя годовая стоимость диспансерного наблюдения на одного ребенка составила 4,9 тыс. руб./год, средняя стоимость завершающего обследования в расчете на ребенка составила 2,58 тыс. руб. Средняя стоимость мониторинга на одного ребенка с диагнозом ДГР, находящегося на терапии рГР, за все время лечения составила 33,18 тыс. руб. (или в среднем 4,77 тыс. руб./год). Следует отметить, что при различных обстоятельствах врачи и родители ребенка вынуждены обращаться к услугам частных медицинских организаций, однако сделать расчет этих непредвиденных затрат на данный момент не представляется возможным. Кроме того, правоприменительная практика такова, что в соответствии с приказом МЗ РФ №110 от 12 февраля 2007 г. «О порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания» рецепт на препарат выписывается пациенту в расчете на месяц, что предполагает обращение к эндокринологу 1 раз в месяц или 12 раз в год. Вместе с тем, в клинических рекомендациях столь частое обращение к специалисту не предусмотрено.

Таким образом, комплексное ведение пациента составило в среднем 68,4 тыс. руб. в год или 470,68 тыс. руб. в исследуемый период, на долю стоимости мониторинга пришлось 7,05% общей стоимости.

При альтернативном сценарии, при котором ребенок с ДГР не получает патогенетического лечения (резистентные формы ДГР или отказ родителей от лечения), согласно пункту 1 статьи 18 Федерального закона №166-ФЗ от 15 декабря 2001 г. «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации» детям-инвалидам с гипофизарным нанизмом назначается пенсия в надлежащем размере. В соответствии со статьей 28.1 Федерального закона №181-ФЗ от 24 ноября 1995 г. «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» дети-инвалиды, в том числе вследствие гипофизарного нанизма, имеют право на ежемесячную денежную выплату. Получатели ежемесячной денежной выплаты, в том числе дети-инвалиды, также имеют право на получение государственной социальной помощи, оказываемой в виде набора социальных услуг, предусмотренного Федеральным законом №178-ФЗ от

17 июля 1999 г. «О государственной социальной помощи». Указом Президента Российской Федерации №175 от 26.02.2013 «О ежемесячных выплатах лицам, осуществляющим уход за детьми-инвалидами и инвалидами с детства I группы» установлена ежемесячная выплата неработающему трудоспособному родителю (усыновителю) или опекуну (попечителю), осуществляющему уход за ребенком-инвалидом в возрасте до 18 лет или инвалидом с детства I группы. Таким образом, ежемесячные выплаты ребенку-инвалиду и его семье в 2016 г. могли составлять 14,7 тыс. руб./мес.

Для получения статуса ребенка-инвалида, а также для продления данного статуса до 18 лет, ребенку требуется ежегодное прохождение медико-социальной экспертизы и врачебное обследование по программе, представленной в **табл. 2**.

Стоимость полного разового медицинского обследования в среднем по исследуемым областям за анализируемый период составила 2,2 тыс. руб. (**табл. 4**).

Предполагается, что средний возраст установления диагноза (начала терапии) 8,96 года в исследованной группе детей возможно экстраполировать на расчеты стоимости альтернативной программы для ребенка-инвалида с диагнозом ДГР.

За 6,95 года стоимость всего комплекса выплат и обследований для ребенка-инвалида составляет 178,97 тыс. руб. на ребенка в год или 1243,86 тыс. руб. на одного ребенка за все время наблюдения, в которых доля стоимости медицинского обследования составляет 1,2% (**табл. 5**).

При расчете стоимостной разницы между программой, при которой ребенок с диагнозом ДГР обеспечен лечением и мониторингом, и альтернативной программой, при которой ребенок с этим же диагнозом не получает лечения, но получает соответствующие выплаты по инвалидности и медицинское обследование, приростная стоимость составила 110,6 тыс. руб. в год или 773,18 тыс. руб. за все время лечения/наблюдения.

Следует также отметить, что вышеперечисленный перечень выплат, социальных льгот и медицинских обследований дополняется социальными гарантиями и льготами для семей, имеющих в своем составе ребенка-инвалида, в частности ребенка с ДГР. К таким льготам относятся:

1. Право на четыре дополнительных оплачиваемых выходных дня в месяц для ухода за ребенком-инвалидом (ст. 262 Трудового кодекса Российской Федерации).

2. Право на дополнительный неоплачиваемый отпуск (ст. 263 Трудового кодекса Российской Федерации). Работнику, имеющему ребенка-инвалида в возрасте до восемнадцати лет, коллективным договором могут устанавливаться ежегодные дополнительные отпуска без сохранения заработной пла-

Таблица 4. Стоимость мониторинга ребенка с ДГР на лечении рГР

Параметр	Значение, тыс. руб.
Средняя стоимость каждого года мониторинга	4,4
Средняя стоимость завершающего обследования	2,6
Средняя стоимость мониторинга на ребенка в год	4,77
Стоимость мониторинга пациента с ДГР за весь рассматриваемый период	33,2
Суммарная стоимость ведения ребенка с ДГР, включая мониторинг, в год	68,4
Суммарная стоимость ведения ребенка с ДГР, включая мониторинг, за все время наблюдения	470,7

Таблица 5. Комплекс выплат и стоимость медицинских услуг для ребенка-инвалида

Параметр	Значение, тыс. руб.
Суммарные ежемесячные выплаты по инвалидности ребенку с ДГР и его семье за исследуемый период (месяц)	14,7
Стоимость разового медицинского обследования для ребенка-инвалида с диагнозом ДГР	2,2
Стоимость медицинского обследования за весь период исследования	15,29
Стоимость комплекса выплат и мед. обследования для ребенка-инвалида с ДГР за исследуемый период (год)	178,97
Стоимость комплекса выплат и мед. обследования для ребенка-инвалида с ДГР за исследуемый период	1243,9

ты в удобное для них время. Продолжительность дополнительного неоплачиваемого составляет до 14 календарных дней.

3. Право на досрочное назначение трудовой пенсии. Досрочная трудовая пенсия назначается одному из родителей ребенка-инвалида до достижения им возраста 8 лет. Мужчины имеют право выйти досрочно на пенсию по достижении возраста 55 лет, а женщины по достижении возраста 50 лет, если они имеют страховой стаж соответственно не менее 20 и 15 лет (ст. 28 ФЗ №173-ФЗ от 17.12.2001 «О трудовых пенсиях в Российской Федерации»).

4. Право на включение в страховой стаж периода ухода за ребенком-инвалидом до достижения им 18 лет. Данный период включается в страховой стаж в том случае, если этому периоду предшествовали или за ним следовали периоды работы, за который уплачивались страховые взносы (ст. 11 ФЗ №173-ФЗ от 17.12.2001 «О трудовых пенсиях в Российской Федерации»).

5. Право на неполное рабочее время (ст. 93 Трудового кодекса Российской Федерации).

6. Направление в служебные командировки, привлечение к сверхурочной работе, работе в ночное время, выходные и нерабочие праздничные дни работников, имеющих детей-инвалидов, допускается только с их письменного согласия (ст. 259 Трудового кодекса Российской Федерации).

7. Налоговые льготы — удвоенный стандартный налоговый вычет для родителей детей-инвалидов (ст. 218 Налогового кодекса Российской Федерации).

Перечисленные льготы семьям с ребенком-инвалидом, имеющим диагноз ДГР, несомненно требуют больших расходов со стороны федерального

бюджета в расчете на ребенка, чем рассчитанная сумма в 1,2 млн руб.

## Обсуждение

### Клиническая эффективность

В исследовании шведских аналитиков, в котором для анализа были отобраны 4 работы по изучению клинических эффектов рГР при ДГР более чем у 5 тыс. детей, продолжительность терапии была определена в 5,1 года [5], а средний возраст начала терапии составил 10 лет. В исследовании британских авторов продолжительность терапии определялась в среднем в 5—8 лет [9]. Кроме того, в международном исследовании, которое базировалось на анализе регистра KIGS, в шведской подгруппе продолжительность терапии определялась в 9,4 года [16]. В данном исследовании продолжительность терапии составила 6,95 года, а медиана возраста начала терапии — 8,96 года. При этом в нашем исследовании критерием включения являлся срок лечения 6 лет и более. Целесообразно продолжить исследование для изучения клинико-экономической эффективности лечения детей с ДГР, включая фактические сроки лечения.

Эффективность терапии рГР в России, выраженная в разнице SDS роста между начальными и конечными показателями ( $\Delta$ SDS роста), сравнима с таковой в зарубежных работах. В данном исследовании  $\Delta$ SDS роста составляла 1,4 единицы SDS, в шведском исследовании  $\Delta$ SDS роста в среднем также составляла 1,4 единицы SDS, а в британском — от 0,84 до 1,73 единицы SDS роста. Важно подчеркнуть необходимость расширения функции Реги-

стра как инструмента обеспечения и контроля качества лечения. Дополнение его содержания клиническими и экономическими параметрами будет способствовать повышению качества медицинской помощи детям с ДГР и существенно облегчит расчеты медико-экономической эффективности терапии и принятия решения по улучшению качества лечения.

Важно обратить внимание и на то обстоятельство, что средняя доза рГР при лечении ДГР у детей в обеих зарубежных работах была ниже, чем в данном исследовании. Титрование дозы препарата при лечении пациента с ДГР как аспект индивидуального подхода к каждому случаю требует дополнительных исследований и, возможно, включения в клинические рекомендации.

### Экономическая эффективность

При сравнении стоимости лечения пациентов с ДГР в России и зарубежных странах наблюдается очевидная разница, даже учитывая то обстоятельство, что в данной работе возможен был анализ экономической эффективности только на текущий момент программы «7 высокочастотных нозологий». Так, стоимость лечения одного ребенка в рамках программы в исследуемый период составила 8,12 тыс. долл. США за все время лечения (6,95 года). Из этой стоимости 7,05 % приходится на мониторинг (0,57 тыс. долл. США), а остальное — непосредственно на лекарственную терапию (7,5 тыс. долл. США).

В британском исследовании обозначается стоимость лечения от 80,2 до 99,6 тыс. долларов США на одного ребенка за период лечения от 5 до 8 лет. К этому следует добавить стоимость мониторинга от 3,7 до 4,5 тыс. долл. США, составляющего 7—8% от общей стоимости ведения ребенка с ДГР (86,9—107,7 тыс. долларов США) [9]. Следует обратить внимание, что доля стоимости мониторинга в британском исследовании сопоставима с той, что установлена в нашей работе. В шведском исследовании стоимость лечения одного ребенка с ДГР в среднем за 5,1 года была определена в 52,3 тыс. долларов США, из которых 12,2% (6,38 тыс. долларов США) приходится на мониторинг, а 45,9 тыс. долларов США — на непосредственное медикаментозное лечение.

В британском исследовании обсуждается также природная стоимость прибавленного сантиметра роста ребенка за время лечения. Для расчета данного показателя берется разница между конечным ростом на фоне лечения и значением гипотетического конечного роста, которого достиг бы ребенок в условиях отсутствия лечения. Авторы оговариваются, что данный параметр эффективности лечения недостаточен, так как в условиях отсутствия медикаментозного лечения ростовые показатели ребенка с ДГР (в частности, SDS роста), подвержены ухуд-

шению. Таким образом, точно прогнозировать конечный рост ребенка невозможно.

В нашей работе использован иной критерий экономической эффективности лечения детей с ДГР, а именно стоимость прибавленного SDS роста. Было установлено, что в России этот показатель в рамках программы «7 высокочастотных нозологий» в среднем составил 380 871,58 руб./1SDS (5,9 тыс. долларов США/1SDS). Необходимо обратить особое внимание на то, что у части детей имела низкая клиническая эффективность лечения, и в этом случае  $\Delta$ SDS роста присваивалось значение «0», а стоимости лечения присваивалось значение «+бесконечность». С экономической точки зрения, в данных случаях лечение не приносит ожидаемого клинического эффекта и его можно охарактеризовать как «экономически бесконечно неэффективное». Таким образом, при применении вышеописанных модификаций медиана стоимости одной прибавленной единицы SDS роста ощутимо меняется с соответствующим широким перцентильным разбросом и составляет 353 657,1 руб./1SDS [205 822,7; 3 554 548,0], или 5512,11 долл. США/1SDS [3207,96; 55 401,31]. Эти данные указывают на необходимость мониторинга клинической эффективности терапии ДГР и выявления случаев для повторного пересмотра схемы терапии.

### Природная стоимость

В иностранных описаниях экономической эффективности лечения детей с ДГР обсуждаются показатели природной стоимости ведения ребенка с данной патологией: сравнивается сценарий с полным курсом лечения и мониторингом и альтернативный сценарий с наличием мониторинга без медикаментозного лечения. К сожалению, мы не нашли аналитических работ, которые описывали бы объем социальной поддержки и возможных льгот для детей с данной патологией в условиях отсутствия лечения.

При сравнении программы, при которой ребенку с ДГР обеспечивается медикаментозное лечение в полном объеме и необходимое медицинское обследование, с альтернативной программой, при которой ребенку с ДГР в отсутствие медикаментозного лечения присваивается статус ребенка-инвалида с получением всего пакета необходимых выплат, льгот и медицинских услуг, природная стоимость составила 110,6 тыс. руб. в год или 773,18 тыс. руб. за все время лечения/наблюдения.

Полученные результаты подтверждают необходимость медико-экономических анализов медицинских программ, в частности программы финансирования лечения пациентов с ДГР. Для проведения более широкомасштабных аналитических работ экономического характера целесообразно выяснить причины резкого разброса данных о заболеваемости

гипофизарным нанизмом в разных регионах [17], так как значения заболеваемости в отдельных регионах в несколько раз отличается от средних показателей по России.

### Ограничения исследования

Ограничением для расчета фактического периода терапии рГР детей с ДГР в РФ явилось наличие пробелов в заполнении информации о дозе препарата в Регистре. Наличие такого критерия включения в исследование, как срок лечения не менее 6 лет, исключает попадание в выборку детей с относительно поздно начатым лечением. Требуются отдельные исследования по установлению фактического возраста первичной диагностики ДГР у детей в Российской Федерации.

Следует помнить, что часть пациентов продолжили терапию на момент завершения анализа данных. Это означает, что расчет стоимости осмотра по завершении терапии был возможен лишь для части выборки, что могло повлиять на размер медианы стоимости обследования.

### Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что лечение рГР в течение 6,95 года сопровождалось прибавкой в росте в среднем на 39 см, т.е. на 4,5 см/год, что соответствует темпам роста здорового ребенка. Кроме того, SDS роста увеличивался в среднем на 1,35 единицы, что свидетельствует о достижении ростовой возрастной нормы.

Показано также, что лечение детей с ДГР в рамках государственной программы «7 высокозатратных нозологий» является экономически эффективным как для пациента, так и для общества и государства в целом. Так, приростная стоимость между программой, включающей комплексное ведение пациента, и альтернативной программой предоставления комплекса социально-финансовой поддержки ребенку-инвалиду и его семье за исследуемый период составила 110,6 тыс. руб. в год или 773,18 тыс. руб. за все время лечения/наблюдения.

Необходимо подчеркнуть важность верификации диагноза и своевременного выявления клинически малоэффективных случаев. В противном случае существует риск значительного снижения кли-

нической и экономической эффективности лечения, что влечет за собой нерациональное использование ресурсов.

Для повышения эффективности и качества исследований как в области клинической эффективности лечения, так и в области экономических эффектов медицинской программы, необходимо расширение функциональных возможностей Регистра с добавлением всех необходимых клинических и экономических параметров.

Важно упомянуть о несравненно более высоком качестве жизни человека, которому была предоставлена возможность полноценного физического развития. Однако в России на сегодняшний день имеется острая необходимость более детального исследования качества жизни пациентов с диагнозом ДГР.

Результаты исследования свидетельствуют о важности всестороннего учета эффектов и затрат при оценке эффективности медицинских программ, особенно в случае орфанных заболеваний. При относительно небольшом количестве больных бизнес-структуры, как правило, не заинтересованы в финансировании инновационных разработок (в том числе лекарственных препаратов). Поэтому основным субъектом финансирования фундаментальных исследований и внедрения результатов этих исследований в клиническую практику является государство. Только комплексный подход к оценке эффективности государственных затрат позволит принимать обоснованные долгосрочные стратегические решения, направленные на лечение орфанных заболеваний. Одним из ключевых инструментов при такого рода исследованиях должен быть эффективный учет пациентов с исследуемым заболеванием и достоверный учет эффективности лечения.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов:** Воронцова М.В. — формирование концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, расчет необходимых параметров и статистическая обработка данных, формирование результатов, выводов, написание текста рукописи и его редактирование; Нагаева Е.В. — экспертная консультация, редактирование текста рукописи; Найговзина Н.Б. — формирование концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, формирование выводов.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Федеральный закон от 19.12.2006 №238 «О федеральном бюджете на 2007 год» (в редакции Федерального закона от 17.07.2007 №132-ФЗ «О внесении изменений в федеральный закон «О федеральном бюджете на 2007 год»). — 2007. [Federal Law of Russian Federation on 19.12.2006 No. 238 «On the Federal Budget for 2007» (as amended by Federal Law No. 132-FZ of July 17, 2007 «On Amendments to the Federal Law» On the Federal Budget for 2007»). 2007. (in Russ.)]
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 04.04.2008 162н «О порядке ведения федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей» (утратил силу в связи с изданием Приказа Минздрава России

- от 15.02.2013 № 69н). — (2008). [Order No. 162n of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of April 4, 2008, «On the Procedure for Maintaining the Federal Register of Patients with Hemophilia, Cystic Fibrosis, Pituitary Nanism, Gaucher Disease, Malignant Formation of Lymphoid, Haematopoietic and Related Tissues, Multiple Sclerosis, Persons after Organ Transplantation And (or) tissues «(lost force in connection with the publication of the Order of the Ministry of Health of Russia from 15.02.2013 No. 69n). 2008. (in Russ.)]
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 февраля 2013 г. №69н «О мерах реализации постановления Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 404 « Об утверждении Правил ведения федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей». — 2013. [Order No. 69n of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of February 15, 2013, «On Measures for the Implementation of Government Decision No. 404 of April 26, 2012» on approval of the Rules for the management of the federal register of persons affected by hemophilia, cystic fibrosis, pituitary nanism, Gaucher disease, malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissues, multiple sclerosis, individuals after organ and / or tissue transplantation». 2013. (in Russ.)]
  4. Lipwo Lipworth WL, Ho K, Kerridge IH, Day RO. Drug policy at the margins: the case of growth hormone replacement for adults with severe growth hormone deficiency. *Med J Aust.* 2012;197(4):204-205.
  5. Christensen T, Fidler C, Bentley A, Djurhuus C. The cost-effectiveness of somatropin treatment for short children born small for gestational age (SGA) and children with growth hormone deficiency (GHD) in Sweden. *J Med Econ.* 2010;13(1):168-178. doi: 10.3111/13696991003652248.
  6. Christensen T, Buckland A, Bentley A et al. Cost-effectiveness of somatropin for the treatment of short children born small for gestational age. *Clin Ther.* 2010;32(6):1068-1082. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.05.012.
  7. Phillips C. *What is cost-effectiveness?* Second edition. London: Hayward Group Ltd.; 2009. Available from: <http://www.medicines.org.uk/bandolier/painres/download/whatis/Cost-effect.pdf>.
  8. Brook DCG, Kelnar CJH. Controversy: Which children should receive growth hormone treatment. *Arch Dis Child.* 2000;83(2):176-178. doi: 10.1136/adc.83.2.176.
  9. Bryant J, Cave C, Mihaylova B et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2002;6(18):1-168.
  10. Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K et al. Effect of growth hormone treatment on quality of life in Japanese children with growth hormone deficiency: an analysis from a prospective observational study. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2014;23(3):83-92. doi: 10.1297/cpe.23.83.
  11. Blum WF, Deal C, Zimmermann AG et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with idiopathic isolated GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(1):13-21. doi: 10.1530/EJE-13-0643.
  12. Child CJ, Blum WF, Deal C et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with isolated growth hormone deficiency due to organic causes. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(5):669-679. doi: 10.1530/EJE-15-1203.
  13. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. / Под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А. — Москва: Практика; 2014. — 442 с. [Dedov II, Peterkova VA, editors. Russian clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases. Moscow: Praktika; 2014. 442 p.]
  14. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3990-3993. doi: 10.1210/jcem.85.11.6984.
  15. Geffner M, Lundberg M, Koltowska-Haggstrom M et al. Changes in height, weight, and body mass index in children with craniopharyngioma after three years of growth hormone therapy: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5435-5440. doi: 10.1210/jc.2004-0667.
  16. Cutfield W, Lindberg A, Albertsson Wikland K et al. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(428):72-75.
  17. Воронцова М.В. Заболеваемость гипофизарным нанизмом в Российской Федерации по данным официальной медицинской статистики и Регистра пациентов с гипофизарным нанизмом // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 62. — №4. — С. 18-26. [Vorontsova MV. Incidence and prevalence of growth hormone deficiency in the Russian Federation according to the official medical statistics data and the growth hormone deficiency patients registry. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):18-26. (in Russ)] doi: 10.14341/probl201662418-26.

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ [AUTHORS INFO]**

\*Воронцова Мария Владимировна, аспирант [Maria V. Vorontsova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9124-294X>; eLibrary SPIN: 4168-6851; e-mail: [maria.v.vorontsova@mail.ru](mailto:maria.v.vorontsova@mail.ru).

Нагаева Елена Витальевна, к.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; email: [nagaeva\\_ev@mail.ru](mailto:nagaeva_ev@mail.ru); ORCID:<http://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; eLibrary SPIN: 4878-7810.

Найговзина Нелли Борисовна, д.м.н., профессор [Nelli B. Naygovzina, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 5630-7887; email: [nbay@yandex.ru](mailto:nbay@yandex.ru).

**ИНФОРМАЦИЯ**

Рукопись получена: 25.01.2017. Одобрена к публикации: 11.04.2017.

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:**

Воронцова М.В., Нагаева Е.В., Найговзина Н.Б. Экономические и социальные аспекты лечения гипофизарного нанизма препаратами рГР // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №2. — С. 82—91. doi: 10.14341/probl201763182-91

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Vorontsova MV, Nagaeva EV, Naygovzina NB. Economic and social aspects of pituitary dwarfism treatment with recombinant growth hormone. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(2):82-91. doi: 10.14341/probl201763282-91