

ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
Факультет управления и экономики здравоохранением
Кафедра общественного здравоохранения и профилактической
медицины

**Организационные и экономические
аспекты внедрения
фармакогенетического
тестирования в практическое
здравоохранение**

Герасимова К.В., проф. Авксентьева М.В., проф. Сычев Д.
А.

Москва, 2011

Персонализированная медицина-

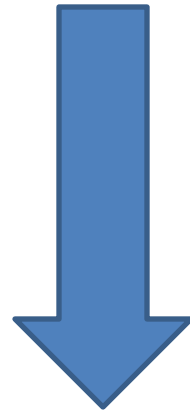
это подход к выбору лекарств и их доз в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, выявленных с помощью молекулярно-генетических технологий

Фармакогенетика-

это наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственные средства

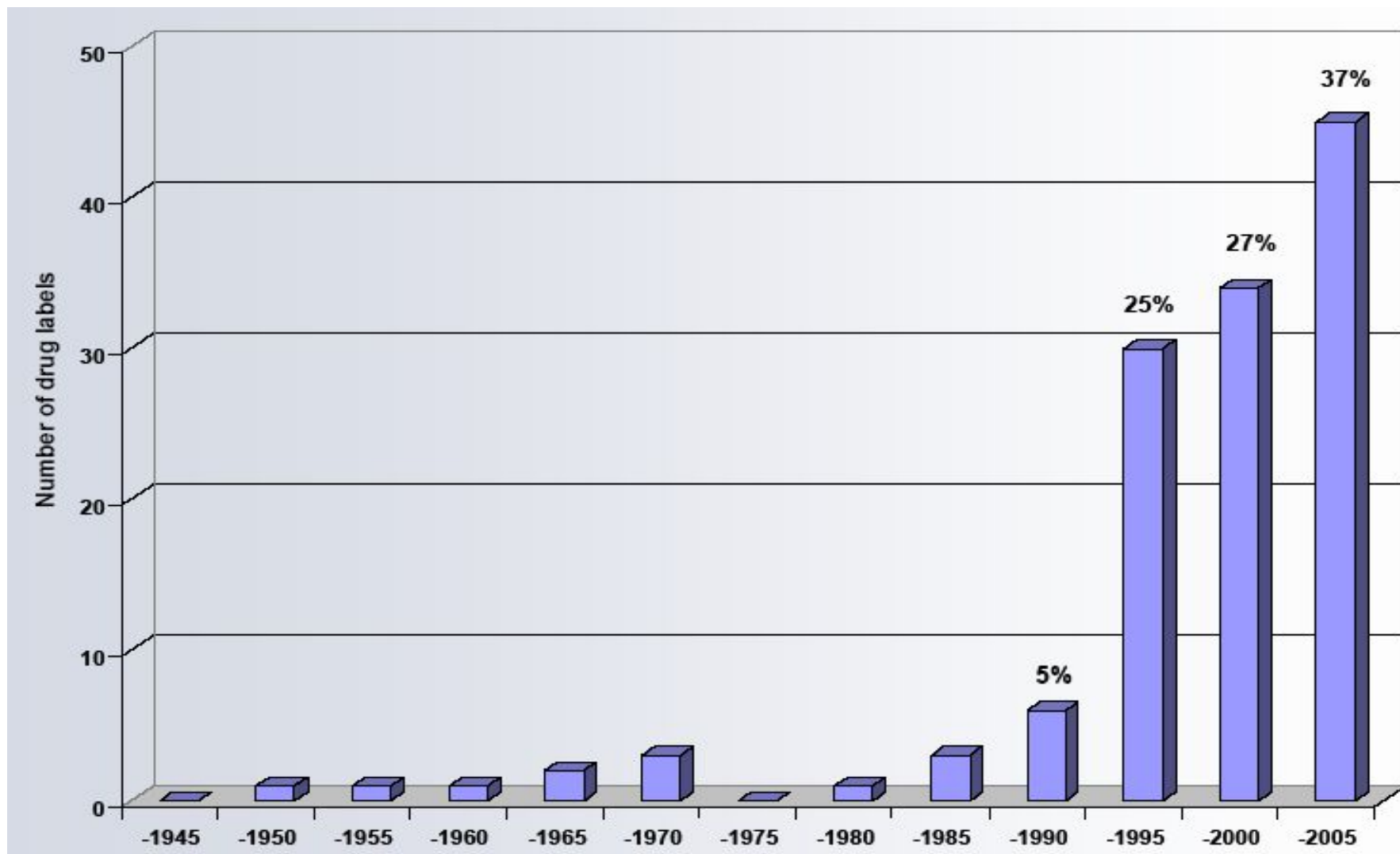
Фармакогенетические тесты

Реальный путь к персонализированной
медицине



Повышение
эффективности и безопасности
фармакотерапии

Рост числа ЛС, для которых имеется ФГ информация



Приказ Минздрава № 494 от 22.10.03
«О совершенствовании деятельности врачей -
клинических фармакологов»

**В крупных ЛПУ должны быть организованы
специальные лаборатории
фармакогенетики в которых будут
проводиться подобные исследования,
результаты которых должны использовать
клиницисты для персонализированного
подхода к выбору ЛС и его режима
дозирования.**

**Приказ Министра здравоохранения РФ
№1022 от 22.11.10**

**«Об утверждении Порядка оказания
медицинской помощи населению по
профилю «Клиническая фармакология»»**

**«Решение о направлении пациента на
консультацию к врачу- клиническому
фармакологу принимается лечащим
врачом в следующих случаях:**

...

**Подозрение на наличие и / или выявление
фармакогенетических особенностей
пациента»**

Проблемы

- Значительный интерес к фармакогенетическому тестированию как к инновационной технологии, способной повысить эффективность и безопасность терапии
- Неоднозначные данные об улучшении клинически значимых исходов при использовании фармакогенетических тестов в отдельных ситуациях
- Высокие цены на фармакогенетические тесты и отсутствие возможности выполнять тесты в муниципальных и государственных ЛПУ
- Отсутствие фармакоэкономических исследований в этой области на территории РФ

Этапы исследования:

- Оценка уровня компетентности медицинских работников в области фармакогенетики
- Анализ доступности фармакогенетического тестирования
- Оценка клинико-экономической приемлемости фармакогенетического подхода к дозированию
- фармакогенетический

Оценка уровня компетентности у студентов, врачей и организаторов здравоохранения в области клинической фармакогенетики

- **345 студентов** 5-го и 6-го курсов лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова и РГМУ им. Н.И. Пирогова (123 мужчин и 222 женщин, средний возраст $23,06 \pm 2,15$ года).
- **288 врачей и организаторов здравоохранения** из различных субъектов Российской Федерации (114 мужчин и 174 женщин, средний возраст $41,73 \pm 11,28$ лет) .

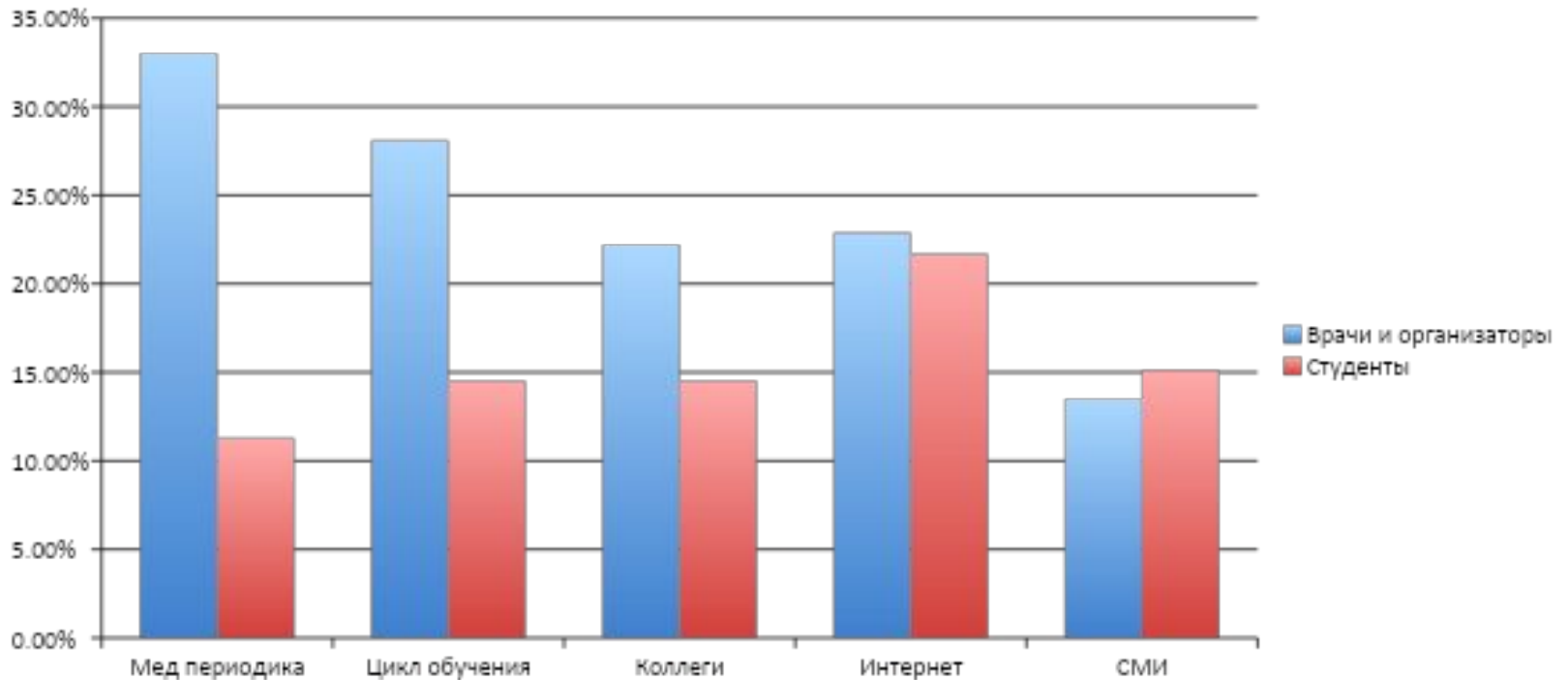
Результаты

Знают о существовании фармакогенетических тестов

Студенты
45,2%

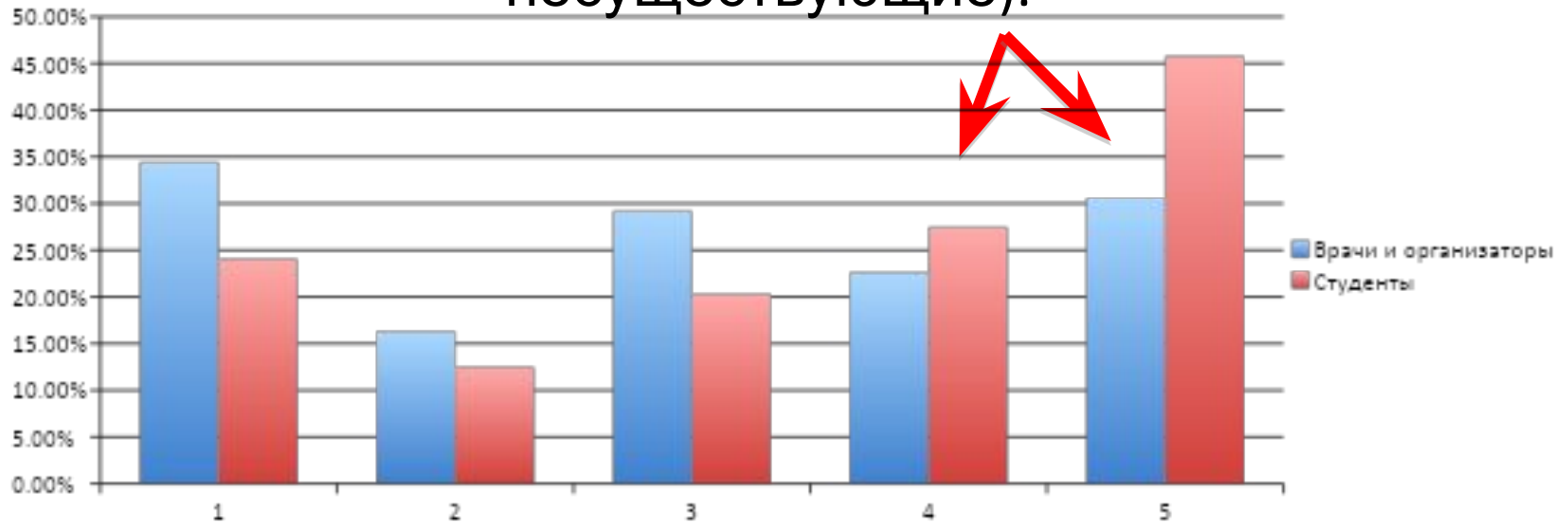
Врачи и организаторы
здравоохранения
68,4%

Источники информации



Результаты

Осведомлённость опрошенных о существовании некоторых фармакогенетических тестов (включая несуществующие).



- 1 – определение генетических маркеров риска нарушений метаболизма варфарина (полиморфизмы CYP2C9*2 и CYP2C9*3 или мутации в гене VKORC1)
- 2 – определение чувствительности к трастузумабу/герцептину (выявление экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа – HER2 – в опухоли молочной железы)
- 3 – определение чувствительности к трициклическим антидепрессантам (выявление медленных аллельных вариантов гена CYP2D6)
- 4 – определение чувствительности к метамизолу натрия/анальгину (данный тест не существует)
- 5 – определение генетической предрасположенности к развитию аллергических реакций на пенициллины (данный тест не существует)

Результаты

68,7% студентов и 47,5 %врачей и организаторов
не ответили на вопрос о стоимости ФГ
тестирования

10 руб. ≤ Стоимость ≤ 6000 руб.

44,1% врачей и организаторов здравоохранения
считают необходимым фармакогенетический тест
для подбора дозы варфарина

Оценка доступности фармакогенетического тестирования в субъектах РФ

Анкетирование главных клинических фармакологов
из 25 субъектов РФ

Ответы получены из следующих областей:

Московская, Ленинградская, Смоленская, Белгородская, Владимирская, Рязанская, Оренбургская, Липецкая, Саратовская, Ярославская, Новосибирская, Курская, Челябинская, Свердловская, Кировская, из Приморского, Ставропольского, Забайкальского и Хабаровского края, а также из Республик Мордовия (г.Саранск) и Карелия.

Результаты:

Хотя бы один вид фармакогенетического тестирования выполняется в 10 опрошенных субъектах РФ: Московской, Ленинградской, Смоленской, Ярославской, Новосибирской, Курской и Челябинской областях, в Приморском и Хабаровском крае, а также в Республике Мордовия.

Тест на определение генетических маркёров риска нарушений метаболизма варфарина выполняется в 8 субъектах РФ (Ленинградской, Смоленской, Ярославской, Новосибирской, Челябинской и Курской областях, а также в Приморском крае и Республике Мордовия).

Фармакогенетическое тестирование можно выполнить:

- ✓ в консультативно-диагностическом центре (Новосибирская обл.)
- ✓ в центральной научно-исследовательской лаборатории (Ленинградская обл.)
- ✓ в медико-генетическом центре (Ленинградская обл. и Приморский край)
- ✓ в платной независимой лаборатории (Московская, Смоленская, Новосибирская и Челябинская обл.)
- ✓ в центре клинической фармакологии (Хабаровский край)
- ✓ в городской больнице (Ленинградская обл.)
- ✓ в республиканской больнице (Респ. Мордовия)
- ✓ в дорожной клинической больнице (Ярославская обл.)
- ✓ в лаборатории кафедры биологии медицинского университета (Курская обл.)

Результаты:

Во всех опрошенных субъектах тест недоступен за счет средств муниципального бюджета.

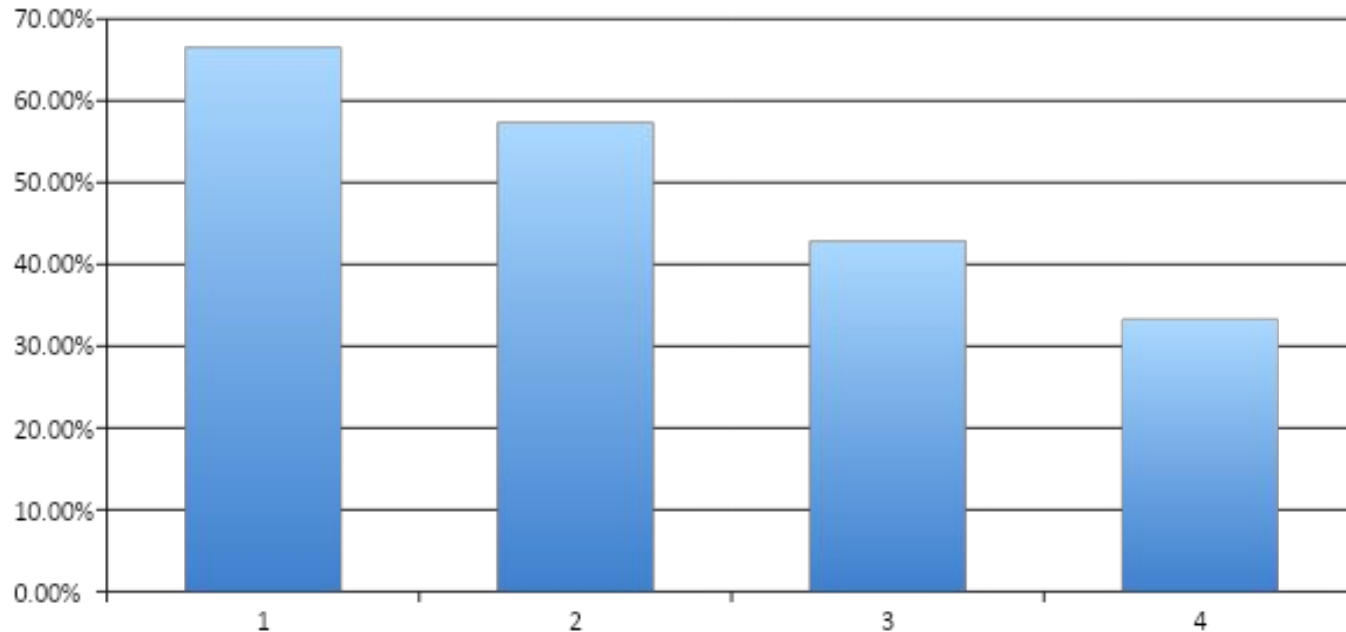
Либо доступен отдельным категориям больных (в Ленинградской, Белгородской и Курской областях).

В 15 регионах из 21 (71,42%) перед применением варфарина не назначают ФГ тестирование.

В остальных тестирование назначается иногда или очень редко (Московская, Ленинградская, Владимирская, Саратовская, Новосибирская области и Респ. Мордовия).

Результаты

Причины затрудняющие внедрение фармакогенетики в практику



1-плохая информированность медицинских работников о возможностях ФГ тестирования

2-отсутствие лабораторий

3-высокая стоимость ФГ тестирования

4-отсутствие квалифицированных кадров

Анализ коммерческого рынка фармакогенетического тестирования



Результаты

18 лабораторий на территории РФ

ИЗ НИХ:

(данные на янв. 2010г.)

10 – в Москве

2 – в Санкт-Петербурге

2 – в Новосибирске

1 – в Ростове-на-Дону

1 – в Пензе

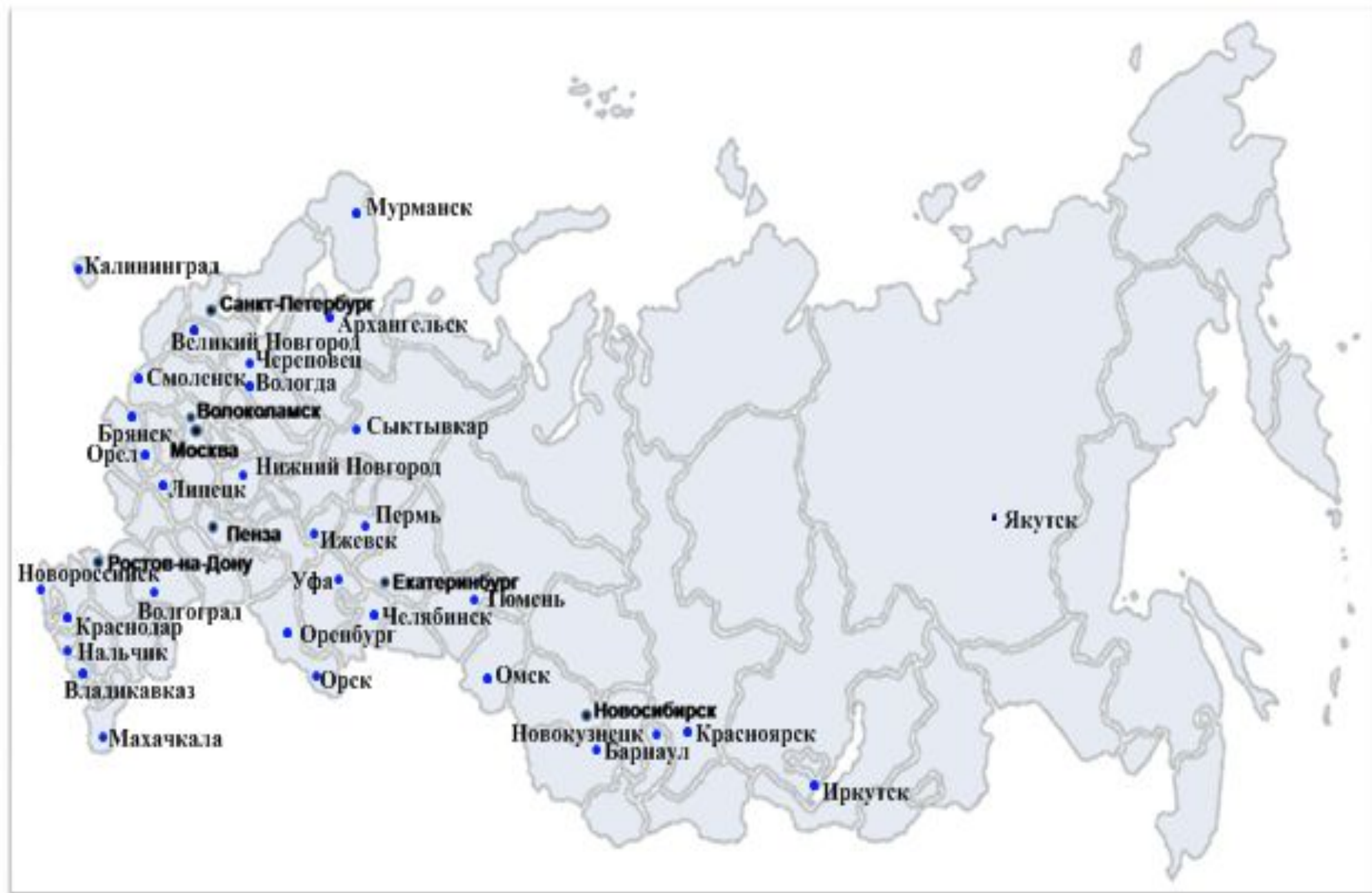
1 – в Нижнем Новгороде

1 – в Волоколамске

сеть лабораторий «ИНВИТРО»

большое количество представительств в
различных городах на территории РФ

Коммерческие лаборатории на территории



где можно выполнить фармакогенетическое
тестирование

Результаты

Критерий	среднее значение	минимум	максимум
Стоимость (руб)	5987	850	12000
Сроки выполнения (дни)	18	7	42

- 11 выполняют тестирование в полном объеме (*CYP2C9* и *VKORC1*)
- Заключение о типе установленного в ходе тестирования генотипа - 100% лабораторий
- Конкретные рекомендации по дозированию варфарина –
10 (55,5 %) лабораторий

сеть лабораторий «ИНВИТРО»

13000 руб

+ стоимость забора крови (от 120 до 180 рублей)

Мало лабораторий

Высокая
стоимость

ПРОБЛЕМ
Ы

Длительные
сроки
выполнения
теста

Большинство лабораторий
расположены в ЦФО

С позиции фармакоэкономики при внедрении фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику важными представляются следующие 5 характеристик ФГ тестов:

- Стоимость фармакогенетического тестирования
- Стоимость лекарственного средства для персонализации применения которого используется фармакогенетическое тестирование
- Чувствительность / специфичность фармакогенетического тестирования
- Распространенность заболевания при котором должно применять фармакогенетическое тестирование
- Преимущества фармакогенетического подхода к применению лекарственного средства перед эмпирическим лечением

Фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина: проблемы

- Варфарин – широко используемый дешевый и эффективный препарат, но существует высокий риск кровотечений при его применении
- Фармакогенетическое тестирование позволяет более точно подобрать дозу варфарина, однако пока нет убедительных доказательств снижения частоты кровотечений при использовании фармакогенетического подхода
- Результаты зарубежных фармакоэкономических исследований фармакогенетического подхода к дозированию варфарина противоречивы, а в России исследований не проводилось

Главной составляющей стоимости применения ФГ тестирования является ущерб от возможных НПР, и, прежде всего кровотечений!

из них «большие» до 4% в
год

По состоянию на 12 декабря
2010 года, в базе спонтанных
сообщений о НПР
Росздравнадзора имеется 88
сообщения о НПР при
применении варфарина, из
них 40 опасные для жизни
кровотечения, 3 смерти

В США 60% больных,
которым показан прием
оральных
антикоагулянтов
принимают их, при этом
экономические потери
от «не назначения» до 20
миллиардов долларов в



Al-Zubiedi S, Hughes D, Riley A, Jorgensen A, Pirmohamed M. Cost analysis of warfarin therapy. ESF-UB Conference in Biomedicine Pharmacogenetics and Pharmacogenomics: Adverse Drug Reactions. 2008; p.23-24.

Оценка клинико-экономической приемлемости фармакогенетического подхода к дозированию варфарина в условиях российского здравоохранения

Группа 1 (ретроспективное исследование) : традиционный метод подбора дозы варфарина

82 пациента (женщины - 47,56%, мужчины – 52,43 %) с постоянной формой мерцательной аритмии, при которой показан прием варфарина. Средний возраст $63,4 \pm 10,3$ года. Сопутствующие заболевания – тромбоз легочной артерии, тромбоз ЛЖ, ревматоидный порок, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда.

Группа 2 (проспективное исследование): подбор дозы с помощью фармакогенетического тестирования

(на выявление генетических маркеров нарушения метаболизма варфарина)

77 пациентов (женщины - 42,9 %, мужчины 57,1 %) с постоянной формой мерцательной аритмии, при которой показан прием варфарина. Средний возраст 60 ± 12 лет. Сопутствующие заболевания – сахарный диабет, тромбоз глубоких вен, тромбоз поверхностных вен, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда.

Оценивали:

РЕЗУЛЬТАТЫ:

- Частота выходов МНО за пределы нормы
- Частота и число кровотечений

ЗАТРАТЫ:

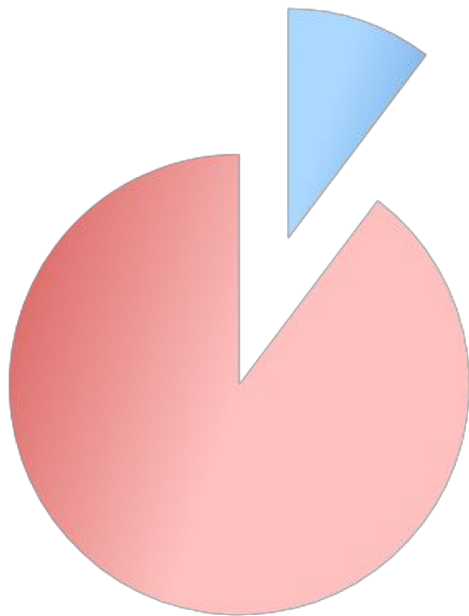
- Фармакогенетическое тестирование
- МНО
- Визиты к врачу
- Кровотечения

Источник информации о ценах на услуги – тарифы ОМС с поправочным коэффициентом, на лекарства – розничные цены аптек г. Москвы

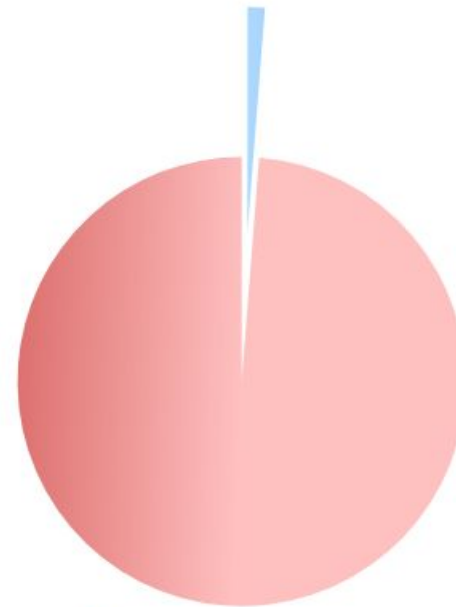
Результаты

Показатель	Группа 1, без тестирования	Группа 2, после тестирования
Общее число наблюдений (человеко-месяцы)	702	443
Число измерений МНО	808	646

Число выходов МНО за пределы нормы от общего числа измерений в группах 1 и 2



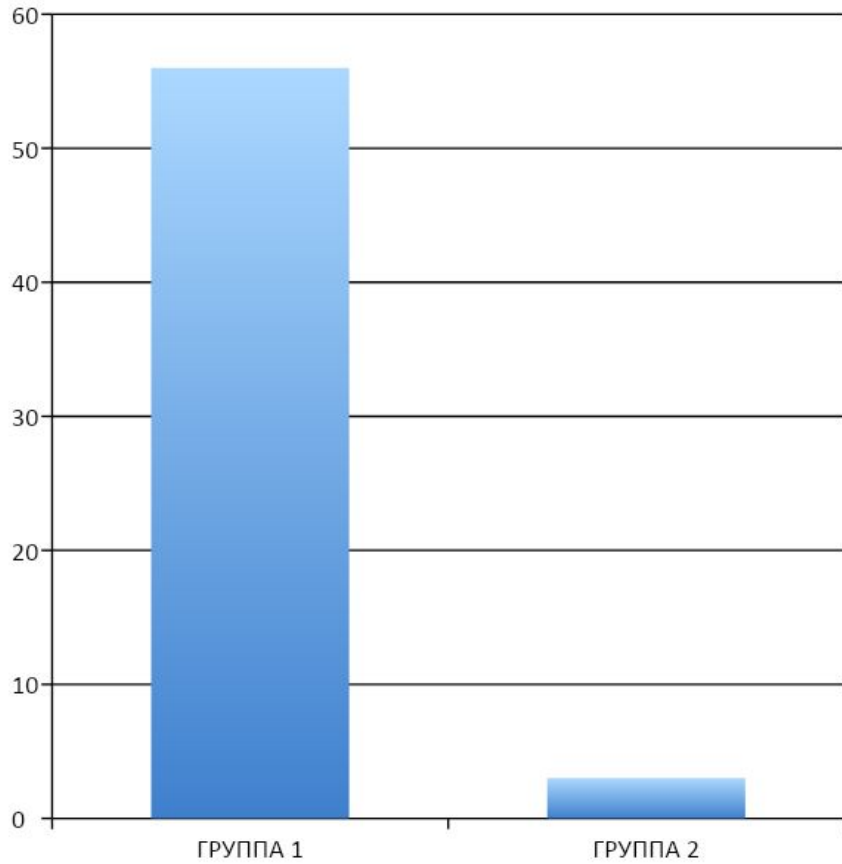
■ Число выходов МНО за пределы нормы



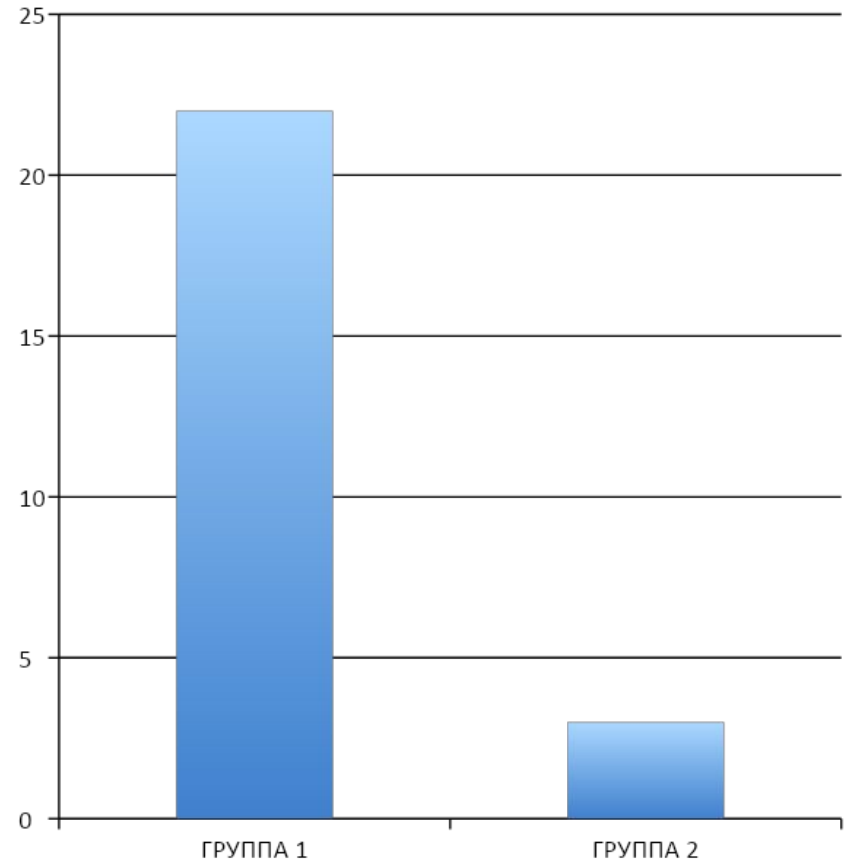
■ Число выходов МНО за пределы нормы

Результаты

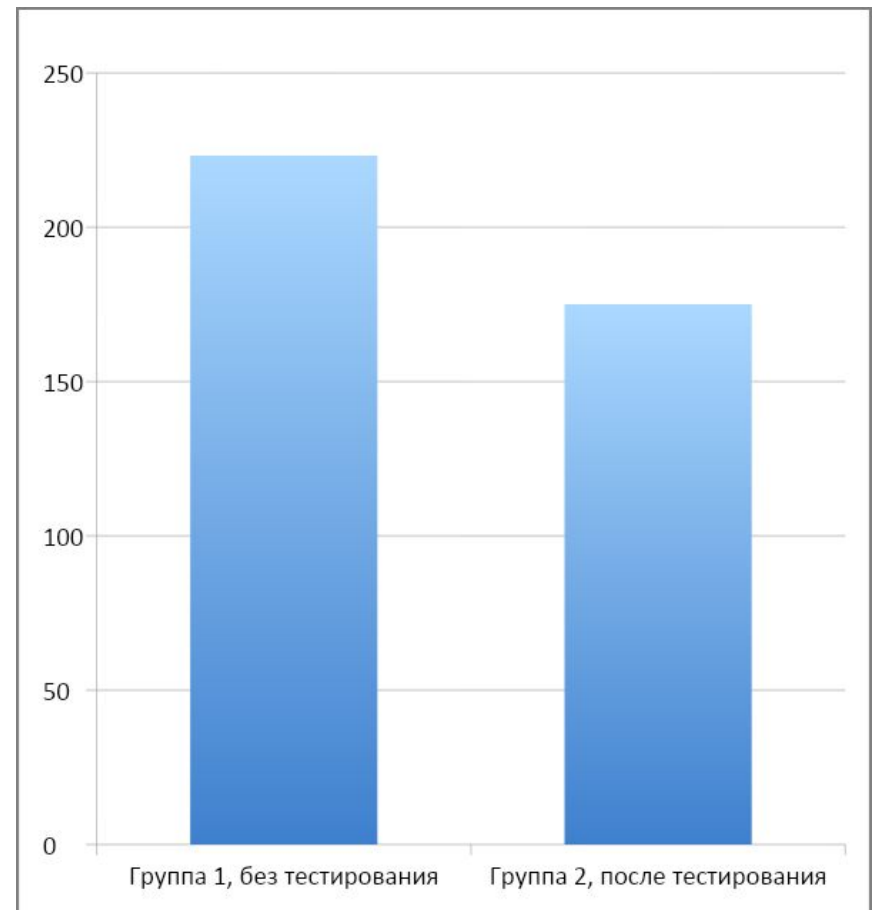
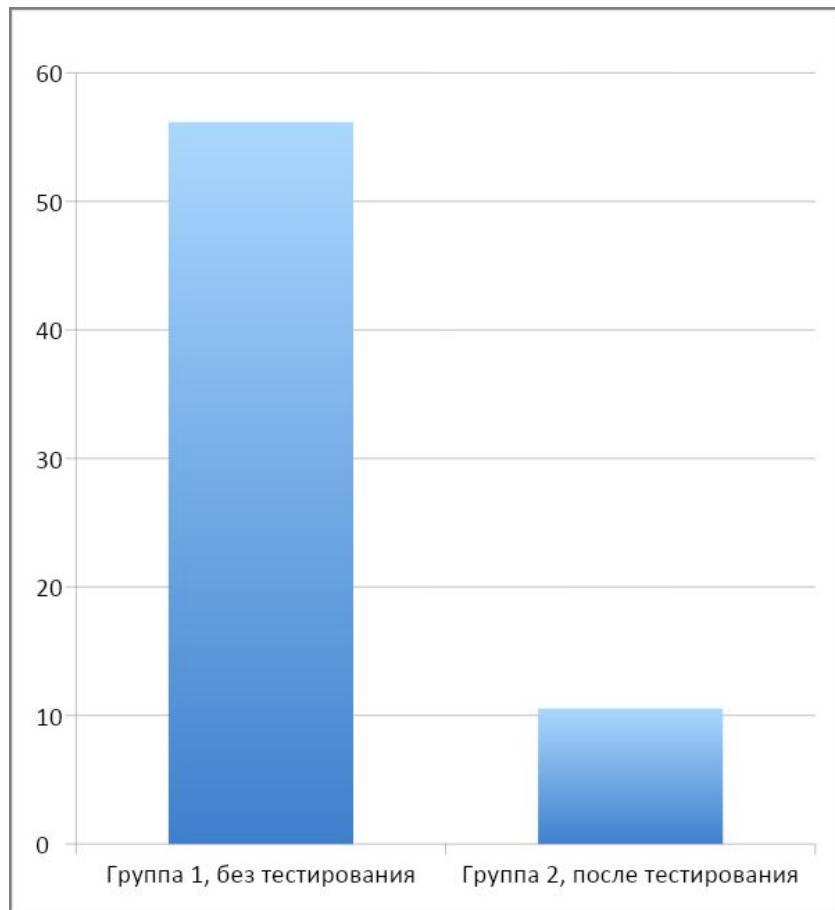
**Число кровотечений
(на 100 чел-мес наблюдений)**



**Частота кровотечений
(на 100 чел-мес наблюдений)**



Показатель	Группа 1, без тестирования	Группа 2, после тестирования
Затраты на варфарин на 1 чел-мес, руб.	134,97	134,46
Затраты на МНО на 1 чел-мес, руб.	32,05	30,04



Образец карты экспертной оценки ведения пациентов с кровотечениями

Карта экспертной оценки

ведения пациента с

кровотечением

Уважаемый коллега!

В настоящее время проводится исследование практики больных с _____ кровотечениями. Пожалуйста, отметьте в таблице необходимый на ваш взгляд объем медицинской помощи для лечения пациента с данным кровотечением.

С какой частотой госпитализируются больные (в %) _____
Требуется ли госпитализация

- Да
- Нет

В таблицу №1 внесите лабораторные и инструментальные методы исследования, необходимые для постановки диагноза которые будут выполняться пациенту.

Таблица № 1

Вид исследования	Частота назначения, на 100 больных	Количество за период лечения
ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ		

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ		
Вид исследования	Частота назначения, на 100 больных	Количество за период лечения

КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ

Название специалиста	Частота назначения, на 100 больных	Количество за период лечения

(Лекарственные средства, включая растворы для разведения, кровеостанавливающие и т.д. При указании суточной дозы лекарства необходимо указывать единицы измерения - мг, мл, ЕД и т.д.)

Таблица № 4

Название препарата	Частота назначения, на 100 больных	Суточная доза	Способ введения	Курс лечения (дней)

ЛЕЧЕБНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ УСЛУГИ, УСЛУГИ ПО УХОДУ

Лечебные услуги, мероприятия по уходу	Частота назначения, на 100 больных	Количество за период лечения

ФИО врача, заполнившего карту _____

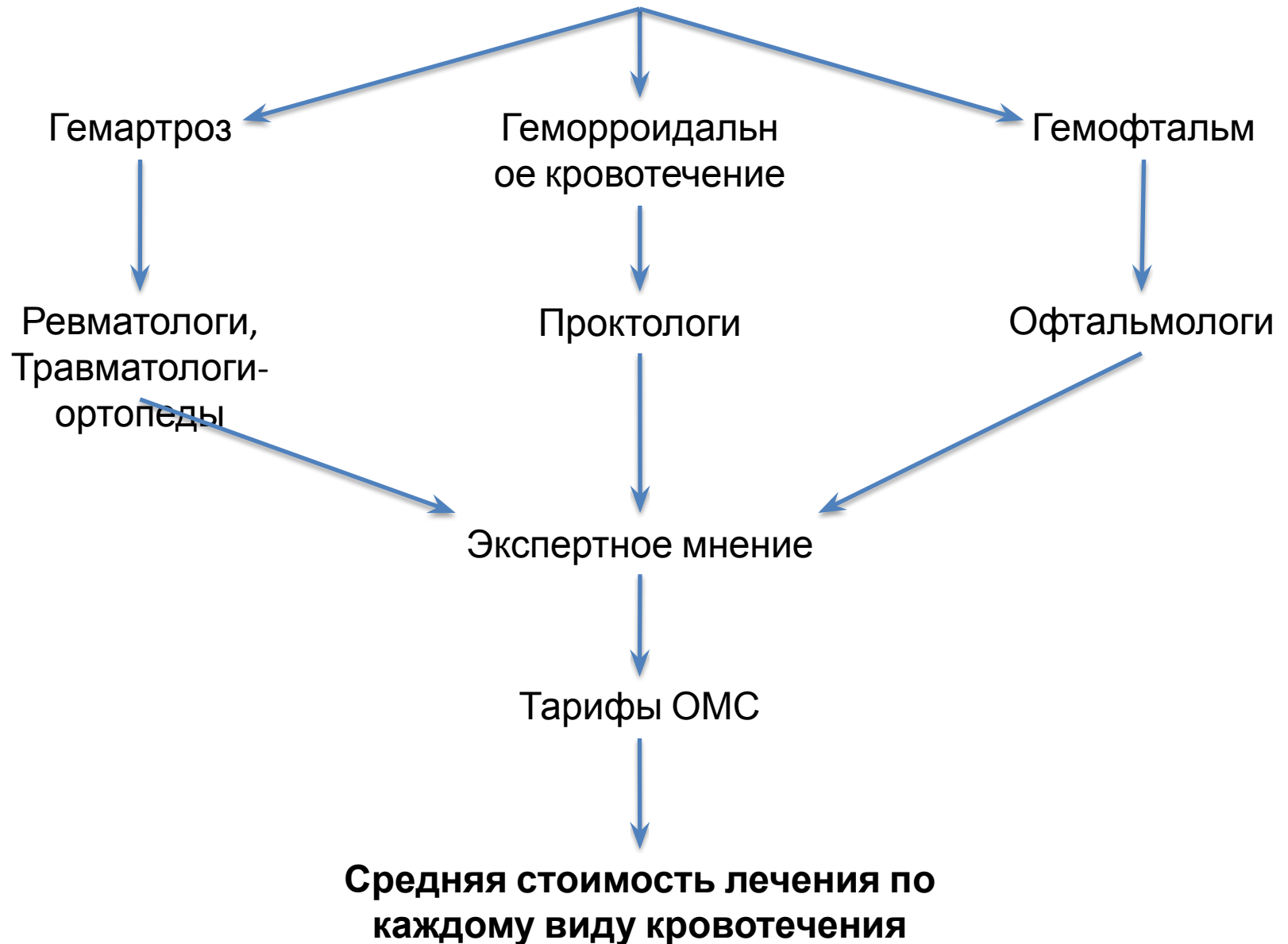
Место работы _____

Должность _____

Контактный адрес _____

Контактный телефон и e-mail _____

Карта экспертной оценки



Модель «Древо решений»

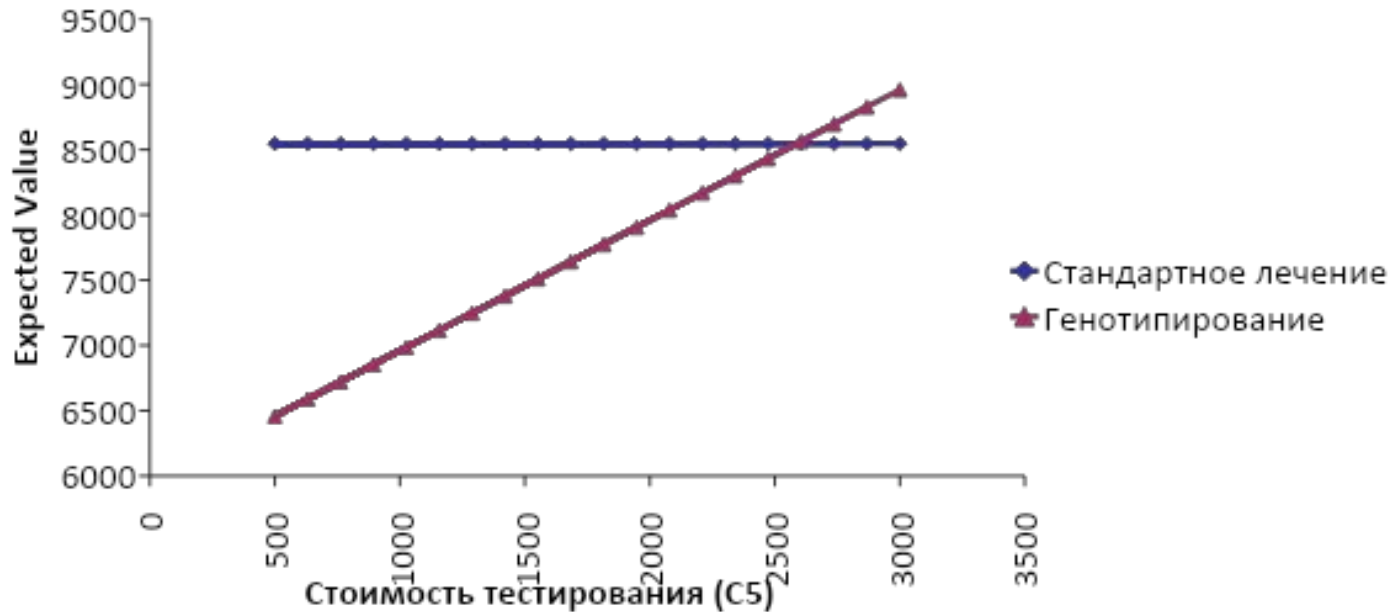


Результаты

Затраты на	Средняя стоимость на одного пациента за 1 год		
	Стандартное лечение	Генотипирование	Разница
Общая стоимость, в т.ч.	8 545,98р.	6 806,49р.	1 739,49р.
Фармакогенетическое тестирование	- р.	850,00р.	-850,00р.
МНО за год	384,60р.	360,48р.	24,12р.
Визиты к врачу за год	674,28р.	126,48р.	547,80р.
Варфарин	1 619,64р.	1 613,52р.	6,12р.
Малые кровотечения, в т.ч.	321,41р.	85,91р.	235,50р.
Гемофтальм	238,19р.	64,05р.	174,14р.
Гемартроз	21,61р.	5,68р.	15,93р.
Геморридальное кровотеч.	61,61р.	16,19р.	45,42р.
Другие малые кровотеч.	- р.	- р.	- р.
Большие кровотечения, в т.ч.	5 546,05р.	3 770,09р.	1 775,96р.
ЖК кровотеч.	3 321,87р.	2 258,14р.	1 063,73р.
Внутричерепные			

Анализ чувствительности

Strategy Region of Decision Tree 'Пациент' Expected Value of Node 'Decision (D83)' With Variation of Стоимость тестирования (C5)



- Модель в большей степени чувствительна к изменению показателей стоимости тестирования.
- В меньшей степени к вероятности больших и малых кровотечений, к изменению частоты внутричерепных кровотечений.

Выводы (1)

- Недостаточный уровень компетентности у медицинских работников в области фармакогенетического тестирования
- Низкая доступность фармакогенетического тестирования для выявления индивидуальной чувствительности к варфарину в РФ
- В условиях отечественного здравоохранения возможно говорить о преимуществах фармакогенетического тестирования только при его разумной стоимости

Выводы (2)

- Экономические преимущества использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина пока очевидны только для пациентов с высоким риском развития кровотечений

Благодарность за участие и помощь в исследовании:

Акад. РАМН, проф. Кукес В.Г.

Проф. Сулейманов С.Ш.

Проф. Зырянов С.К.

Проф. Козлов С.Н.

Проф. Елисеева Е.В.

Шмыкова Е.А.

Барабашкина А.В.