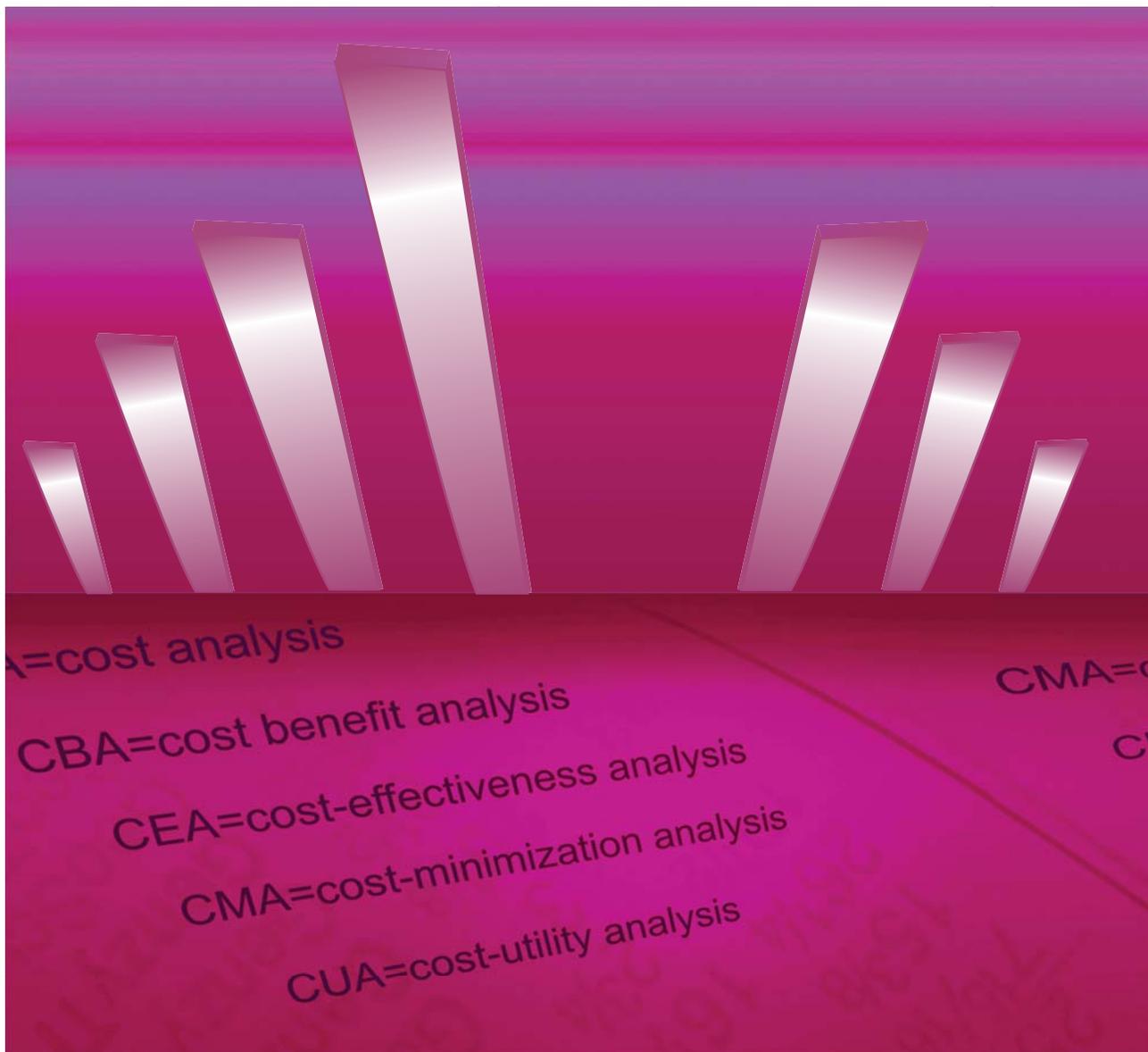


# Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2015 Vol. 8 No2

[www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)

- Клинико-экономический анализ использования различных систем венозного доступа при лечении детей с онкологическими заболеваниями
- Оценка экономической эффективности применения ралтегравира у пациентов без опыта терапии ВИЧ-инфекции типа 1 в России

№2

Том 8

2015

# Оценка экономической эффективности применения ралтегравира у пациентов без опыта терапии ВИЧ-инфекции типа 1 в России

Элбаша Э.<sup>1</sup>, Пядушкина Е.А.<sup>2,3</sup>, Авксентьева М.В.<sup>2,4</sup>,  
Толкушин А.Г.<sup>5</sup>, Фролов М.Ю.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Исследовательская лаборатория Мерк, Северный Уэльс, Пенсильвания, США

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

<sup>3</sup> АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», Москва

<sup>4</sup> ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

<sup>5</sup> ООО «МСД Фармасьютикалс», Москва

<sup>6</sup> ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

## Резюме

**Целью** проведенной работы была оценка затратной эффективности ралтегравира в составе схем антиретровирусной терапии по сравнению со схемами на основе препаратов из группы ингибиторов протеазы у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией типа 1 (ВИЧ-1), не имеющих опыта лечения. **Материалы и методы.** В модели Маркова, разработанной для оценки долгосрочных клинических и экономических показателей эффективности ралтегравира у взрослых пациентов с ВИЧ-1, не имеющих опыта антиретровирусной терапии, был проведен фармакоэкономический анализ «затраты-полезность» в соответствии с рекомендациями Рабочей группы по оценке затратной эффективности в сфере здравоохранения и медицины (Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine) и с учетом требований российских специализированных руководств. На основании действующих нормативов финансирования РФ рассчитаны прямые затраты на применение сравниваемых схем. Потребление ресурсов здравоохранения и показатели качества жизни определялись на основании зарубежных исследований для каждого из 18 предусмотренных моделью Маркова состояний здоровья, выделенных по числу CD4 клеток и вирусной нагрузки. **Результаты исследования.** Показано, что ралтегравир в составе схем антиретровирусной терапии первой линии по сравнению со схемами на основе ингибиторов протеазы с последующей терапией препаратами второй линии на основе ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (включая ралтегравир в дополнение к оптимизированной терапии на последнем этапе) является более затратно-эффективной альтернативой, так как обладает клиническими преимуществами при приемлемых дополнительных затратах. Инкрементный показатель приращения эффективности затрат (ICER) на год сохраненной жизни с учетом ее качества составил 1 097 078 руб., не превышая порог готовности платить за год качественной жизни, равного 3 ВВП на душу населения.

## Ключевые слова

Ралтегравир, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, фармакоэкономический анализ.

Статья поступила: 19.04.2015 г.; в доработанном виде: 15.05.2015 г.; принята к печати: 26.06.2015 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Элбаша Э., Пядушкина Е.А., Авксентьева М.В., Толкушин А.Г., Фролов М.Ю. Оценка экономической эффективности применения Ралтегравира у пациентов без опыта терапии ВИЧ-инфекции типа 1 в России. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015; 2: 43-54.

**ASSESSMENT OF ECONOMIC EFFICIENCY OF APPLICATION OF RALTEGRAVIR BY PATIENTS WITHOUT EXPERIENCE OF TYPE 1 HIV INFECTION THERAPY IN RUSSIA**Elbasha E.H.<sup>1</sup>, Pyadushkina E.A.<sup>2,3</sup>, Avksent'eva M.V.<sup>2,4</sup>, Tolkushin A.G.<sup>5</sup>, Frolov M.Yu.<sup>6</sup><sup>1</sup> Merck Research Laboratories, North Wales, Pennsylvania, United States<sup>2</sup> Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow<sup>3</sup> The National Centre for Technology Assessment in Health Care, Moscow<sup>4</sup> First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation<sup>5</sup> MSD, Moscow<sup>6</sup> Volgograd State Medical University of the Ministry of Health Russian Federation**Summary**

**The purpose** of the work performed was assessment of cost efficiency of Raltegravir within the schemes of antiretroviral therapy as compared to the schemes on the basis of drugs from the group of protease inhibitors with adult patients with Type 1 HIV infection (HIV-1) that have no experience of treatment. **Materials and methods.** In the Markov's model developed for assessment of long-term clinical and economic indicators of efficiency of Raltegravir with adult patients with HIV-1 that have no experience of antiretroviral therapy, pharmacoeconomic analysis of "costs and benefits" was performed in accordance with recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine and with consideration of requirements of specialized Russian manuals. Direct costs for application of the schemes compared were calculated on the basis of applicable norms of financing of the Russian Federation. Consumptions of health care resources and life standard indicators were determined on the basis of foreign studies regarding each of the 18 states of health provided with Markov's model and distinguished according to the number of CD4 cells and viral load. **Study results.** It was demonstrated that Raltegravir within schemes of antiretroviral therapy of the first line, as compared to the schemes on the basis of drugs from the group of protease inhibitors with subsequent second line therapy on the basis of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (including Raltegravir in addition to the optimized treatment at the last stage), was a more cost efficient alternative as it had clinical benefits with affordable additional expenses. The increment cost efficiency rate (ICER) per a year of saved life with consideration of its quality comprised 1,097,078 rubles without exceeding the threshold of readiness to pay for a year of quality life equal to 3 GDP per capita.

**Key words**

Raltegravir, HIV infection, antiretroviral therapy, pharmacoeconomic analysis.

**Received:** 19.04.2015; **in the revised form:** 15.05.2015; **accepted:** 26.06.2015.**Conflict of interests**

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript. All authors contributed equally to this article.

**For citation**

Elbasha E.H., Pyadushkina E.A., Avksent'eva M.V., Tolkushin A.G., Frolov M.Yu. Assessment of economic efficiency of application of raltegravir by patients without experience of type 1 HIV infection therapy in Russia. FARMAKO EKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2015; 2: 43-54 (in Russian).

**Corresponding author**

Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571, RANEPА IPEI, Laboratory for health technology assessment.  
E-mail address: avksent@yahoo.com (Avksent'eva M.V.).

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) остается одной из основных проблем мирового общественного здравоохранения: за последние три десятилетия он унес более 36 млн человеческих жизней. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. в мире насчитывалось 35,3 млн пациентов с ВИЧ-инфекцией [1]. Согласно данным Федерального центра по профилактике и борьбе со СПИДом ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации продолжает ухудшаться: сохраняется рост заболеваемости и числа смертей, вызванных синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) [14]. Социально-экономический ущерб государству, обусловленный ВИЧ, в 2011 г. составлял более 92 млрд руб. [4]. В современной антиретровирусной терапии (АРТ), несмотря на успехи существующих и разрабатываемых схем лечения в отношении снижения вирусной нагрузки и показателей смертности ВИЧ-инфицированных больных, способность поддерживать долгосрочную супрессию вируса постоянно нивелируется развивающейся резистентностью к существующим препаратам [16,30,31].

Ралтегравир является первым препаратом нового класса ингибиторов интегразы ВИЧ-1 [23,34] и одобрен к применению в составе резервных схем АРТ ВИЧ-инфекции у пациентов с множественными неудачами предшествующей АРТ, обусловленными резистентностью возбудителя к ранее проводимой терапии. В РФ в настоящее время ралтегравир входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) и до недавнего времени был рекомендован в качестве дополнения к оптимизированной терапии на последней стадии лечения пациентов с неоднократной вирусологической неудачей [7].

Гипотеза настоящего исследования состоит в том, что будучи доказанной затратно-эффективной альтернативой в схемах последующих линий АРТ у пациентов, не ответивших на предшествующую терапию [20,17], раннее назначение ралтегравира в составе схем первой линии может быть целесообразным с клинической и экономической точки зрения. Подобных работ в России ранее не проводилось, что послужило предпосылкой к проведению настоящего исследования.

**Цель исследования** – провести клинико-экономический анализ затратной эффективности ралтегравира по сравнению с препаратами из группы ингибиторов протеазы (ИП) в составе комбинированных схем терапии ВИЧ-инфекции типа 1 у пациентов, ранее не получавших медикаментозного лечения.

**Задачи исследования:**

1. Сбор данных о прямых медицинских затратах, связанных с проведением антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции типа 1 в условиях практического здравоохранения РФ для моделирования экономической эффективности сравниваемых видов вмешательств.
2. Проведение клинико-экономического анализа с использованием метода анализа «затраты-полезность» для сравнения ралтегравира в дополнение к оптимизированной базовой терапии и препаратов из группы ингибиторов протеазы (ИП), бустированных ритонавиром, у взрослых пациентов без опыта АРТ ВИЧ-инфекции, в модели Маркова, разработанной производителем ралтегравира.

**Материалы и методы**

Клинико-экономический анализ рассматриваемых альтернативных подходов к АРТ был проведен в соответствии с рекомендациями Рабочей группы по оценке затратной эффективности в сфере здравоохранения и медицины, а также российских специализированных руководств [26]. Использован метод «затраты-полезность». Расчет затрат и исходов (числа лет сохраненной качественной жизни, англ. quality-adjusted life-years, QALY) проведен в базовой модели Маркова, разработанной производителем ралтегравира на основе программного обеспечения Wolfram Mathematica 9. Экономическая модель предназначена для оценки долгосрочных результатов, связанных с применением ралтегравира у ранее не получавших лечение пациентов, на основе данных 5-летнего наблюдения в рамках рандомизированного контролируемого

исследования (РКИ) STARTMRK [28,27,29,19]. Структура модели представлена на рисунке 1.

**Характеристика модели**

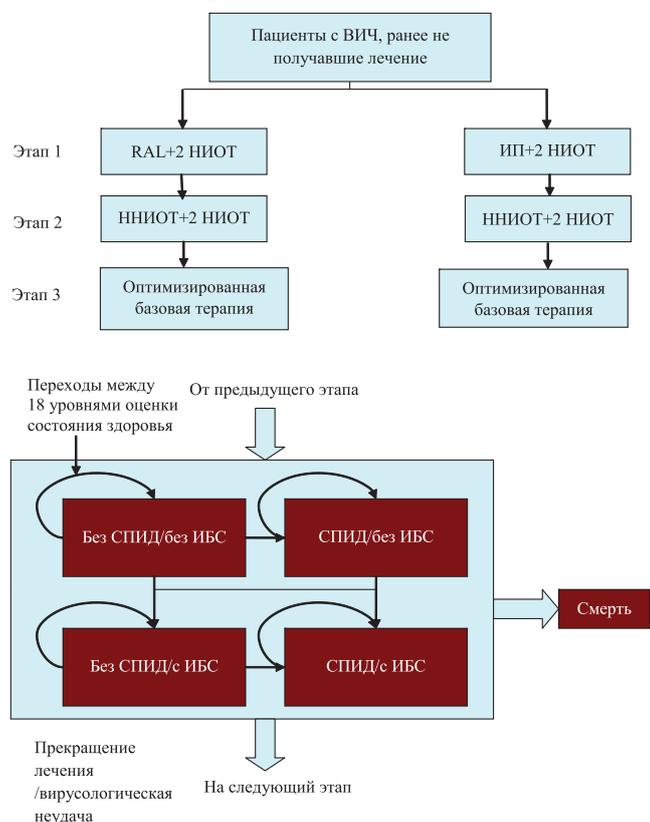
В модели Маркова пациенты с ВИЧ-1, ранее не получавшие лечение ралтегравиrom, последовательно проходят три этапа, которые представляют собой терапию в течение всей жизни. Эти этапы соответствуют трехфазному марковскому процессу, описывающему прогрессирование заболевания на фоне лечения в рамках предположения о том, что у большинства пациентов с ВИЧ/СПИД АРТ в конечном итоге становится неэффективной, вынуждая прибегать к другим методам лечения. Пациент может последовательно переходить из одного состояния здоровья в другое в пределах 18 возможных состояний (каждое из которых характеризуется определенным уровнем CD4-клеток и РНК ВИЧ), при этом переход на следующий этап осуществляется после регистрации вирусологической неудачи текущей терапии или прекращения лечения по причине плохой переносимости или неэффективности (см. табл. 1).

Пациенты включаются в модель с заданным уровнем вирусной нагрузки и уровнем CD4-клеток. В любой момент времени существует возможность изменения статуса вирусной нагрузки пациентов или показателя CD4 в любую сторону, развития СПИД, ишемической болезни сердца (ИБС), любого другого нежелательного явления или летального исхода.

Сравниваемые схемы лечения на основе ралтегравира, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИИОТ) и препаратов из группы ИП в долгосрочной перспективе включают в себя последующую терапию на основе ИП или НИИОТ (в зависимости от первоначальной схемы) и последующую оптимизированную терапию (ОТ), в состав которой на последней стадии может добавляться ралтегравир, если он не использовался ранее. ОТ назначается пациентам после регистрации вирусологической неудачи на двух этапах лечения и включает комбинации разных препаратов с учетом особенностей предыдущего лечения каждого пациента и профиля резистентности.

Всего в модели анализируется шесть попарных сравнений альтернативных стратегий лечения, описывающих всю терапию пациента с начала АРТ и до момента смерти:

- 1) Ралтегравир с последующей терапией на основе ИП с последующей ОТ vs эфавиренз с последующей терапией на основе ИП с последующей ОТ (сравнение I);



**Рисунок 1.** Структура многоэтапной модели прогрессирования заболевания на фоне приема сравниваемых схем антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение.

Состояние здоровья	Число CD4 (клеток/мл)	РНК ВИЧ (копий/мл)
1	>500	<50
2	>500	50-399
3	>500	≥400
4	351-500	<50
5	351-500	50-399
6	351-500	≥400
7	201-350	<50
8	201-350	50-399
9	201-350	400-19 999
10	201-350	≥20 000
11	50-200	<50
12	50-200	50-399
13	50-200	400-19 999
14	50-200	20 000-100 000
15	50-200	>100 000
16	<50	<50
17	<50	50-399
18	<50	≥400

**Таблица 1.** Состояние здоровья в модели.

- 2) Ралтегравир с последующей терапией на основе ННИОТ с последующей ОТ vs эфавиренз с последующей терапией на основе ИП с последующей ОТ (сравнение II);
- 3) Ралтегравир с последующей терапией на основе ИП с последующей ОТ vs эфавиренз с последующей терапией на основе ИП с последующей ОТ+ралтегравир (сравнение III);
- 4) Ралтегравир с последующей терапией на основе ННИОТ с последующей ОТ vs эфавиренз с последующей терапией на основе ИП с последующей ОТ+ралтегравир (сравнение IV);
- 5) Ралтегравир с последующей терапией на основе ННИОТ с последующей ОТ vs усиленные ИП с последующей терапией на основе ННИОТ с последующей ОТ (сравнение V);
- 6) Ралтегравир с последующей терапией на основе ННИОТ с последующей ОТ vs усиленные ИП с последующей терапией на основе ННИОТ с последующей ОТ+ралтегравир (сравнение VI).

В сравнительных стратегиях III, IV и VI пациенты начинают терапию бустированными ИП (лопинавир/ритонавир) или ННИОТ (эфавиренз) переходят на третьем этапе к ОТ, дополненной ралтегравиром. Это позволяет сравнить клинические и экономические результаты лечения у пациентов, начинающих терапию ралтегравиром, в сравнении с пациентами, получающими терапию на основе ралтегравира, после того как дополнительные варианты лечения станут для них недоступны.

Поскольку временной диапазон моделирования рассчитан на всю продолжительность жизни, а средний возраст включаемого в модель пациента составил 37 лет, длительность моделируемого периода была принята равной 50 лет.

Основным прогнозируемым исходом в модели является QALY. Результатом клинико-экономического анализа является показатель приращения эффективности затрат, или инкрементное соотношение «затраты/эффект» (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), выраженное в дополнительных затратах на дополнительно сохраненный год качественной жизни.

QALY определяется в модели на основе опубликованных результатов исследования Simpson с соавт. [33], в котором проводился опрос приблизительно 21 000 пациентов, включенных в исследование качества жизни EuroQoL (опросник EQ-5D), согласно которому показатель качества жизни может принимать значения от 1 (абсолютное здоровье) до 0 (смерть).

*Показатели клинической эффективности и безопасности сравнимых схем.* Для оценки эффективности схем лечения пациентов с ВИЧ/СПИД на разных этапах в модели использовались показатели числа CD4-клеток и РНК ВИЧ на основании данных РКИ STARTMRK [28,27,29,19], BENCHMRK [21] и BCSE [15]. Были рассчитаны вероятности перехода пациентов между 18 возможными состояниями здоровья на каждом этапе модели.

*Расчет затрат.* В модели учитываются затраты на противовирусную терапию, посещения врачей на амбулаторном этапе лечения, госпитализации, вызовы скорой помощи, лабораторные анализы для контроля за ходом лечения, а также на лечение разных вариантов течения ишемической болезни сердца (ИБС), развивающейся на фоне АРТ, и на профилактику атипичного микобактериоза.

Потребление ресурсов определено отдельно для каждого из 18 предусмотренных моделью состояний здоровья на основе анализа базы данных РКИ BCSE, включавшей сведения о 2718 пациентах, начавших терапию в промежутке между 1995 и 2000 гг.; использование ресурсов оценивалось до 31 марта 2001 г.

*Затраты на препараты антиретровирусной терапии.* Расчет суточных доз препаратов АРТ проводился на основании официальных инструкций по применению препаратов. Для оценки затрат на препараты, входящие в состав схем АРТ, использовались данные о предельных зарегистрированных ценах из перечня ЖНВЛП с предельной оптовой надбавкой для г. Москвы и НДС [10]. В случае наличия нескольких торговых наименований или различных форм

выпуска препарата с различными ценами в расчет включались только формы, которые могут быть использованы для проведения АРТ у взрослых пациентов с ВИЧ, с приемом минимального количества таблеток. Например, если рекомендуемая доза составляет 600 мг в сутки (в 1 или 2 приема) в расчетах использовалась форма выпуска 300 и 600 мг и не использовалась 150 мг. Рассчитывалась медиана цены для всех торговых наименований по соответствующему МНН. При отсутствии у препарата зарегистрированной цены по причине отсутствия в перечне ЖНВЛП цена рассчитывалась как медиана значений цен из аукционов по закупке препаратов АРТ учреждениями здравоохранения РФ в 2014 г. ([www.zakupki.gov](http://www.zakupki.gov)).

*Затраты на оптимизированную терапию (ОТ).* Анализ затрат на препараты, входящие в состав схем ОТ, аналогичен таковому на препараты АРТ и описан выше. Поскольку назначение схем ОТ предполагает неудачу предшествующей АРТ, дозировки препаратов, зависящие от исхода предшествующей АРТ, рассчитаны согласно инструкциям и могут отличаться от дозировок этих же препаратов, применявшихся в первой линии АРТ. В частности, при расчете цены дарунавира, как препарата первой линии, учтена дозировка 800 мг 1 раз в сутки+100 мг ритонавира, а как препарата ОТ – 600 мг дважды в сутки+100 мг ритонавира дважды в сутки (предполагается, что пациенты имели опыт применения ИП). Фосампренавир назначается в дозе 1400 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки или 700 мг 2 раза в сутки+100 мг ритонавира дважды в сутки пациентам без опыта АРТ, и в дозе 700 мг 1 раз в сутки со 100 мг ритонавира пациентам с опытом АРТ ИП. Также основываясь на схемах 2-й линии терапии, перечисленных в модели, принято допущение, что все ИП назначаются в бустированном (усиленном) ритонавиром виде.

*Затраты на терапию коронарных событий.* Сердечно-сосудистые события у пациентов с коронарной болезнью сердца, включенные в модель: стабильная стенокардия, инфаркт миокарда, коронарная недостаточность и смерть от кардиоваскулярных причин. Затраты на терапию ССС определены с учетом частоты события, как средняя стоимость законченного случая лечения по тарифам ОМС г. Москвы в 2014 г. ([http://www.mgfoms.ru/?page\\_id=5198](http://www.mgfoms.ru/?page_id=5198)). При этом стоимость случая стационарного лечения стенокардии и коронарной недостаточности принята равной случаю лечения хронической ИБС и определена по коду 69090 «Хроническая ишемическая болезнь сердца. Хронические сосудистые болезни». Стоимость лечения инфаркта рассчитана как средняя стоимость по кодам 69110 «Острый инфаркт миокарда неосложненный» и 69120 «Острый инфаркт миокарда осложненный».

*Затраты на потребляемые ресурсы.* Анализ затрат на диспансерное наблюдение за больным с ВИЧ в процессе проведения АРТ в модели проводился с расчетом стоимости следующих параметров:

- койко-день, отделение;
- койко-день, блок интенсивной терапии и реанимации (БИТ);
- амбулаторный визит, врач общей практики;
- амбулаторный визит, врач-специалист (инфекционист);
- вызов скорой медицинской помощи.

Оцениваемые лабораторные исследования и тесты включали: 1) определение количества CD4-лимфоцитов, 2) определение вирусной нагрузки РНК ВИЧ-1 в плазме крови, 3) тест на резистентность к АРТ (генотипирование ВИЧ).

Стоимость койко-дня в стационаре рассчитывалась исходя из стоимости случая госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях (средства бюджета) по территориальной ПГГ г. Москвы в 2014 г. [9], разделенного на количество дней госпитализации по стандарту специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) [12], и умноженного на поправочный коэффициент госпитализации по профилю коек (инфекционные) (см. табл. 2).

Норматив финансирования случая лечения включает в себя усредненную длительность пребывания больного в стационаре, поэтому не представляется возможным вычленить отдельно стоимость реанимации, таким образом, стоимость койко-дня в отделении и в БИТ принята равной.

Стоимость посещения врача общего профиля определена как стоимость посещения с профилактической и иными целями при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях (средства бюджета) по территориальной ПГГ г. Москвы.

Расчет стоимости посещения специалиста проводился исходя из стоимости обращения с применением поправочных коэффициентов (см. табл. 3).

Таким образом, средняя стоимость посещения специалиста-инфекциониста рассчитана как произведение стоимости обращения по ПГГ (2308,23 руб.) и поправочного коэффициента стоимости обращения (1,05), разделенное на среднее число посещений в обращении (2,4).

Затраты на экстренный вызов приняты равными стоимости вызова скорой медицинской помощи по территориальной ПГГ г. Москвы в 2014 г.

Лечение ВИЧ финансируется за счет средств бюджетов субъектов РФ, а не из системы обязательного медицинского страхования (ОМС), но тарифов на отдельные услуги вне системы ОМС не предусмотрено. В связи с этим при оценке стоимости лабораторных тестов мы использовали, где возможно, тарифы ОМС, исходя из допущения, что расходы на одинаковые обследования будут одинаковы, независимо от источника финансирования. Так, стоимость теста по определению количества CD-4 Т-лимфоцитов принята равной таковой в тарифах ОМС г. Москвы на 2014 г. по коду услуги 28119 «Определение численности субпопуляций лимфоцитов».

Для определения стоимости тестов, для которых отсутствуют тарифы в системе ОМС г. Москвы в 2014 г. (проведение генотипирования ВИЧ-1 с целью выявления мутаций лекарственной устойчивости; определение вирусной нагрузки РНК ВИЧ-1 в плазме крови), была использована минимальная оценка затрат, основывающаяся на закупочной стоимости соответствующих тест-систем, определенной как медиана стоимости 1 определения по данным аукцион-

Показатель	Значение
Средние сроки лечения при оказании медицинской помощи в условиях стационара, дней	30
Стоимость случая госпитализации, руб.	99 683,89
Стоимость койко-дня, руб.	3 322,80
Поправочный коэффициент	1,2193
Стоимость койко-дня по профилю инфекционные болезни, руб.	4 051,49

Таблица 2. Расчет стоимости койко-дня стационарного лечения.

Показатель	Значение
Среднее число посещений по поводу заболеваний в одном обращении	2,4
Поправочный коэффициент кратности посещений в одном обращении	0,82
Относительный коэффициент стоимости посещения с учетом специальности*	1,2842
Поправочный коэффициент стоимости обращения	1,05

Таблица 3. Рекомендуемые поправочные коэффициенты стоимости обращения с учетом кратности посещений по поводу заболеваний по профилю «инфекционные болезни» [11,2,5].

\*Размер относительного коэффициента стоимости посещения по поводу заболевания применим и для посещения с профилактической целью.

нов, проводимых государственными учреждениями здравоохранения в 2014 г. (электронный ресурс [www.zakupki.gov](http://www.zakupki.gov)).

Затраты на профилактику атипичного микобактериоза. Основываясь на международных рекомендациях, профилактика атипичного микобактериоза (*Mycobacteria avium complex* (MAC)) проводится путем назначения антибиотика из группы макролидов, предпочтительно азитромицина, как наиболее хорошо переносимого и менее подверженного лекарственным взаимодействиям с АРВП. При этом Европейские и Американские руководства [24,22] рекомендуют дозировку 1200 мг еженедельно, тогда как рекомендации Британской ассоциации по ВИЧ-инфекции (British HIV Association, BHIVA) говорят о назначении 1250 мг раз в неделю, что связано с

Сравнение схем лечения	Этап	Схема с ралтегравиром	Схема сравнения
I	1	RAL+2 НИОТ (STARTMRK) 1 781,98 руб.	EFV+2 НИОТ (STARTMRK) 407,44 руб.
	2	Усиленные ИП 2 НИОТ 1 (BCSE) 785,15 руб.	Усиленные ИП+2 НИОТ 1 (BCSE) 785,15 руб.
	3	Оптимизированная терапия (BENCHMRK) 1 816,89 руб.	Оптимизированная терапия (BENCHMRK) 1 816,89 руб.
II	1	RAL+2 НИОТ (STARTMRK) 1 781,98 руб.	EFV+2 НИОТ (STARTMRK) 407,44 руб.
	2	НИОТ+2 НИОТ (BCSE) 286,97 руб.	Усиленные ИП+2 НИОТ 1 (BCSE) 785,15 руб.
	3	Оптимизированная терапия (BENCHMRK) 1 816,89 руб.	Оптимизированная терапия (BENCHMRK) 1 816,89 руб.
III	1	RAL +2 НИОТ (STARTMRK) 1 781,98 руб.	EFV+2 НИОТ (STARTMRK) 407,44 руб.
	2	Усиленные ИП+2 НИОТ 1 (BCSE) 785,15 руб.	Усиленные ИП+2 НИОТ 1 (BCSE) 785,15 руб.
	3	Оптимизированная терапия (BENCHMRK) 1 816,89 руб.	Оптимизированная терапия+RAL (BENCHMRK) 1 816,89 руб.+1 403,82 руб.
IV	1	RAL+2 НИОТ (STARTMRK) 1 781,98 руб.	EFV+2 НИОТ (STARTMRK) 407,44 руб.
	2	НИОТ+2 НИОТ (BCSE) 286,97 руб.	Усиленные ИП+2 НИОТ 1 (BCSE) 785,15 руб.
	3	Оптимизированная терапия (BENCHMRK) 1 816,89 руб.	Оптимизированная терапия+RAL (BENCHMRK) 1 816,89 руб.+1 403,82 руб.
V	1	RAL+2 НИОТ (STARTMRK) 1 781,98 руб.	Усиленные ИП+2 НИОТ (BCSE) 479,50 руб.
	2	НИОТ+2 НИОТ (BCSE) 286,97 руб.	НИОТ+2 НИОТ (BCSE) 286,97 руб.
	3	Оптимизированная терапия (BENCHMRK) 1 816,89 руб.	Оптимизированная терапия (BENCHMRK) 1 816,89 руб.
VI	1	RAL+2 НИОТ (STARTMRK) 1 781,98 руб.	Усиленные ИП+2 НИОТ (BCSE) 479,50 руб.
	2	НИОТ+2 НИОТ (BCSE) 286,97 руб.	НИОТ+2 НИОТ (BCSE) 286,97 руб.
	3	Оптимизированная терапия (BENCHMRK) 1 816,89 руб.	Оптимизированная терапия+RAL (BENCHMRK) 1 816,89 руб.+1 403,82 руб.

Таблица 4. Затраты на препараты в составе сравниваемых схем лечения в день.

Примечание. RAL – ралтегравир, EFV – эфавиренз. В скобках указаны названия РКИ, послужившие источником данных о вероятностях перехода между состояниями здоровья.

Состояние здоровья	Число CD4 (клеток/мл)	РНК ВИЧ (копий/мл)	Потребления ресурсов здравоохранения, абс.								Затраты	
			Койко-дней (не ОРИТ)	Койко-дней, ОРИТ	Посещения врача общей практики	Посещения специалиста	Экстренные вызовы	Анализы CD4 клеток	Анализы вирусной нагрузки	Анализы на генотип ВИЧ	руб./100 пациенто-лет	руб./ месяц
1	>500	<50	106	2	1422	841	8	370	356	4	2 862 362	2385
2	>500	50-399	112	6	1946	1033	11	383	403	11	3 525 023	2938
3	>500	≥400	291	4	1963	1037	13	353	351	59	4 542 337	3785
4	351-500	<50	304	3	1652	804	9	393	381	4	3 813 546	3178
5	351-500	50-399	202	2	1825	1033	8	420	436	17	3 900 716	3251
6	351-500	≥400	296	5	1760	769	11	370	368	52	4 150 800	3459
7	201-350	<50	166	15	1436	929	9	406	390	5	3 334 658	2779
8	201-350	50-399	91	0	1922	866	17	452	436	23	3 446 848	2872
9	201-350	400-19 999	400	1	1774	877	19	414	409	77	4 982 475	4152
10	201-350	≥20 000	557	6	2084	811	14	372	330	62	5 488 290	4574
11	50-200	<50	249	10	1428	1067	7	445	423	7	3 858 428	3215
12	50-200	50-399	542	25	1491	1018	8	506	503	14	5 288 568	4407
13	50-200	400-19 999	670	10	1937	1060	15	452	441	86	6 503 099	5419
14	50-200	20 000-100 000	1133	8	1933	829	19	420	361	79	7 988 813	6657
15	50-200	>100 000	973	54	2305	1071	18	453	376	83	8 050 754	6709
16	<50	<50	1634	0	2103	1065	18	442	352	18	9 868 350	8224
17	<50	50-399	789	31	1488	1522	17	602	518	17	6 984 644	5821
18	<50	≥400	2999	47	2381	1133	33	472	392	67	16 328 128	13 607
Последние 30 дней до наступления летального исхода			8,93	0,49	2,10	1,05	0,00	0,30	0,20	0,00	40 884	40 884
Единица затрат на услугу (руб.)			4051,5	4051,5	567,9	1009,9	5191,1	812,4	1112,3	7465,3	-	-

Таблица 5. Потребление ресурсов в месяц и общие затраты (за исключением затрат на АРТ и профилактику оппортунистических инфекций) в каждом из состояний здоровья, предусмотренных моделью.

формой выпуска препарата [32]. В РФ азитромицин также выпускается в виде таблеток и капсул с максимальной дозировкой 500 и 250 мг, таким образом, расчет проводился для препарата в дозе 1250 мг. Для определения затрат на профилактику атипичного микобактериоза использовали данные о предельных зарегистрированных оптовых ценах на все ТН азитромицина в ПЖНВЛП с расчетом медианы.

**Дисконтирование затрат и исходов.** Дисконтирование показателей затрат и QALY проводилось с применением коэффициентов 5 и 3% соответственно в соответствии с российскими руководствами по фармакоэкономике [25].

**Анализ чувствительности.** Анализ чувствительности результатов расчетов к колебаниям значений исходных параметров был выполнен с использованием различных анализируемых временных диапазонов длительностью 10, 20 и 30 лет.

Прогностическая валидность модели оценивалась путем сравнения результатов моделирования с данными когортных исследований и исследований взаимодействия препаратов. Продолжительность жизни пациентов с ВИЧ/СПИД, а также количество летальных исходов и случаев СПИД и ИБС, спрогнозированные с помощью этой модели, оказались сопоставимыми с данными, упоминаемыми в литературе.

## Результаты

Результаты анализа клинико-экономической эффективности сравниваемых схем лечения, включая затраты, показатели прогнозируемой продолжительности жизни, совокупное количество случаев СПИД и ИБС, приведены в таблицах 4-6.

Затраты на схемы первой линии с применением ралтегавира дороже схем на основе эфавиренза и ИП: 1 781,98; 407,44 и 479,50 руб. на день лечения соответственно (см. табл. 4).

Потребление ресурсов и затраты на пребывание во всех 18 состояниях здоровья, предусмотренных в модели, приведены в таблице 5. В зависимости от состояния здоровья затраты колеблются от 2,4 тыс. до 13,6 тыс. руб. При равном числе CD4 клеток затраты возрастают по мере увеличения вирусной нагрузки. Так, при числе CD4-клеток менее 500 затраты составляют 2 385, 2 938 и 3 785 руб. на пациента в месяц при вирусной нагрузке <50, 50-399 и ≥400 копий на мл соответственно. Максимальные затраты в модели приходятся на последние 30 дней до наступления летального исхода – 40 884 руб. в месяц.

Результаты анализа демонстрируют различные значения показателя ICER на год качественной жизни, в зависимости от сравниваемых стратегий лечения: от 1,1 млн руб. на год качественной жизни при сравнении VI (ралтегавир → терапия на основе ННИОТ → ОТ vs усиленные ИП → терапия на основе ННИОТ → ОТ+ралтегавир) до 9,5 млн руб. при сравнении I (ралтегавир → терапия на основе ИП → ОТ vs эфавиренз → терапия на основе ИП → ОТ). При этом для всех шести сравнений характерно большее количество сохраненных лет жизни с поправкой на ее качество при применении ралтегавира, разница колеблется от 0,17 лет в сравнении III, до 1,09 лет в сравнении V.

В таблице 7 представлены результаты анализа чувствительности по временным периодам. Во всех сравнениях по мере увеличения длительности моделируемого периода значение ICER снижается, оставаясь, тем не менее, больше значения в базовом анализе (50-летняя перспектива). Так, при сравнении ралтегавира по сравнению с ИП и последующей терапией на основе ННИОТ с последующей ОТ с добавлением ралтегавира (сравнение VI) ICER на год качественной жизни равен 5,3, 2,0, 1,3 млн руб. при моделировании на 10, 20 и 30 лет соответственно.

Несмотря на тот факт, что в России отсутствует утвержденный порог готовности платить за QALY, согласно рекомендациям комиссии Всемирной организации здравоохранения по макроэкономике, пороговый показатель готовности платить за достижение

эффекта можно сравнивать с величиной ВВП на душу населения, а порогом готовности платить для стран с невысоким ВВП считать величину, равную трем ВВП на душу населения<sup>1</sup>. Трехкратный ВВП на душу населения для РФ, согласно данным официальной статистики [13], в 2014 г. составил: 485 800×3=1 457 400 руб.

В сравнении VI (ралтегавир → терапия на основе ННИОТ → ОТ vs усиленные ИП → терапия на основе ННИОТ → ОТ+ралтегавир) ICER на год сохраненной жизни с учетом ее качества составил 1 097 078 руб., что свидетельствует о затратной эффективности ралтегавира относительно препаратов группы ИП.

## Обсуждение

Полученные в ходе проведенного клинико-экономического анализа результаты свидетельствуют о целесообразности применения ралтегавира в составе схем первой линии у пациентов с ВИЧ-инфекцией типа 1, не имеющих опыта АРТ, в РФ как более затратно-эффективной альтернативы препаратам сравнения из группы ИП.

Показатели продолжительности жизни в группе пациентов, получавших ралтегавир, в целом были выше, чем в альтернативной стратегии, во всех попарных сравнениях, а количество случаев СПИД в основном ниже, за исключением случаев, когда в сравнениях III, IV и VI принят пожизненный временной интервал. Это отражает лучшие показатели вирусной супрессии на фоне применения ралтегавира, смоделированные на основе данных клинических исследований. Совокупное количество случаев ИБС было выше в группе приема усиленных ИП.

Анализ показал, что ранняя терапия ралтегавиром с последующей терапией второй линии на основе ННИОТ является более затратно-эффективной в сравнении со стратегиями лечения на основе ИП с последующей терапией второй линии на основе ННИОТ и с ралтегавиром в качестве дополнения к оптимизированной терапии на последнем этапе (см. сравнение VI). Данный факт свидетельствует о том, что применение ралтегавира на ранних этапах терапии может являться более затратно-эффективным, чем текущий способ применения этого препарата у пациентов с неоднократной вирусологической неудачей.

При этом первая линия терапии ралтегавиром в нашем исследовании не оказалась затратно-эффективной в сравнении с начальной терапией на основе НИОТ, когда терапия второй линии одинакова в двух группах или ОТ не включает ралтегавир: показатель приращения эффективности затрат превышает порог готовности платить равный 3 ВВП на душу населения (см. сравнения I-V). Основной причиной высокого значения показателя приращения эффективности затрат является, по-видимому, разница в затратах на препараты АРТ, входящие в состав схем лечения в сравниваемых группах.

До недавнего времени российскими протоколами диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией в качестве предпочтительных схем АРТ первого ряда рекомендовались схемы, включающие 2 НИОТ в сочетании с 1 ННИОТ (эфавиренз), а ИП входили в состав альтернативных схем [7,8]. В настоящее время в проекте национальных клинических рекомендаций 2015 г. указано, что стандартная схема АРВТ включает в себя два НИОТ и третий препарат, которым может быть ННИОТ, ИП или ИП/г, а также ингибитор интегразы, в т.ч. ралтегавир [6]. Таким образом, сведения о затратной эффективности ралтегавира в схеме первого ряда по сравнению со схемами с ИП в первом ряду, ННИОТ во

<sup>1</sup> В качестве критерия достижения эффекта ВОЗ предлагала использовать годы жизни с поправкой на нетрудоспособность или нарушения функциональной способности (disability-adjusted life years, DALY), однако год качественной жизни условно можно считать годом жизни без нарушений трудоспособности и с сохранением функциональной способности.

Сравнение	Группа лечения	Совокупные затраты (руб.)	Совокупные годы жизни с поправкой на качество (QALY)	Показатель приращения эффективности затрат (ICER/год качественной жизни)
I	Ралтегравир с последующей терапией на основе ИП с последующей ОТ	6 848 853	12,6548	9 520 168
	Эфавиренз с последующей терапией на основе ИП с последующей ОТ	4 027 052	12,3584	
	Разница	2 821 802	0,2964	
II	Ралтегравир с последующей терапией на основе ННИОТ с последующей ОТ	6 537 696	13,0979	3 395 206
	Эфавиренз с последующей терапией на основе ИП с последующей ОТ	4 027 049	12,3584	
	Разница	2 510 647	0,7395	
III	Ралтегравир с последующей терапией на основе ИП с последующей ОТ	6 848 852	12,6548	7 282 387
	Эфавиренз с последующей терапией на основе ИП с последующей ОТ+ралтегравир	5 624 592	12,4867	
	Разница	1 224 260	0,1681	
IV	Ралтегравир с последующей терапией на основе ННИОТ с последующей ОТ	6 537 692	13,0979	1 494 037
	Эфавиренз с последующей терапией на основе ИП с последующей ОТ+ралтегравир	5 624 594	12,4867	
	Разница	913 098	0,6112	
V	Ралтегравир с последующей терапией на основе ННИОТ с последующей ОТ	6 536 520	13,0901	2 567 555
	Усиленные ИП с последующей терапией на основе ННИОТ с последующей ОТ	3 739 031	12,0005	
	Разница	2 797 488	1,0896	
VI	Ралтегравир с последующей терапией на основе ННИОТ с последующей ОТ	6 536 521	13,0901	1 097 078
	Усиленные ИП с последующей терапией на основе ННИОТ с последующей ОТ+ралтегравир	5 473 924	12,1215	
	Разница	1 062 597	0,9686	

Таблица 6. Моделирование затратной эффективности сравниваемых схем в базовом сценарии (50-летний временной диапазон, или вся продолжительность жизни пациентов).

Сравнение	Временной диапазон, лет	ICER, руб./год качественной жизни
I	10	28 057 953
	20	13 725 527
	30	10 337 916
II	10	16 310 260
	20	5 697 023
	30	3 839 346
III	10	22 069 664
	20	9 298 628
	30	6 987 831
IV	10	12 549 852
	20	3 212 907
	30	1 771 698
V	10	7 023 195
	20	3 726 989
	30	2 848 103
VI	10	5 267 254
	20	2 026 839
	30	1 275 641

Таблица 7. Моделирование затратной эффективности сравниваемых схем в анализе чувствительности в зависимости от длительности временного диапазона.

втором и с ралтегравиром в качестве дополнения к оптимизированной терапии на последнем этапе, может способствовать принятию рациональных решений по выбору препаратов в реальной практике.

Отечественных фармакоэкономических исследований применения ралтегавира в первой линии терапии ранее не проводилось. В исследованиях, выполненных с позиций систем здравоохранения различных стран, было обнаружено, что применение ралтегавира у не получавших АРТ пациентов является затратно-эффективным во многих вариантах сравнения. Так, в Австралии ралтегавир в первой линии терапии был доминирующей (более эффективной и менее дорогой) стратегией по сравнению с ИП в первой линии и затратно-эффективной в сравнении с терапией, включавшей ННИОТ. В Венгрии, Португалии и Швеции применение ралтегавира в первой линии АРТ было затратно-эффективным в сравнении с его применением в составе резервных схем [18].

Наше исследование, как и любое другое моделирование на длительный срок (вся продолжительность жизни пациентов), характеризуется определенными ограничениями. Реальная клиническая практика лечения ВИЧ-инфекции сложна и разнообразна и предполагает применение различных стратегий лечения, подбираемых индивидуально, что с учетом большого количества доступных антиретровирусных препаратов для лечения пациентов с ВИЧ после регистрации у пациента вирусологической неудачи, значительно усложняет анализ. Поэтому в рамках моделирования был принят упрощенный алгоритм лечения, учитывающий наиболее распространенные сценарии на основании имеющихся результатов клинических исследований или реальных данных об эффективности.

Вероятности перехода между состояниями в модели определялись на основе данных клинических исследований и анализа баз данных, характеристики пациентов в которых могут значительно отличаться степенью тяжести заболевания, профилем резистентности и соблюдением предписанного режима лечения. Таким образом, объединению данных, полученных из этих источников, может сопутствовать некоторая степень погрешности. Другие вводные параметры, включая показатели смертности, риска развития СПИД и ИБС, качества жизни и эффективности затрат также были получены из различных источников и предназначены для прогнозирования в более краткосрочной перспективе, которое, соответственно, в условиях применения в нашей модели может быть неточным. Тем не менее, при построении модели мы опирались на лучшие из доступных релевантных данных из соответствующих исследований.

В анализе не учитывались прямые немедицинские и непрямые затраты (потери производительности), однако необходимость их учета остается дискуссионной [3].

Также следует отметить, что учет затрат в базовой модели не в полной мере соответствует особенностям финансирования здравоохранения в РФ. Так, потребление ресурсов учитывалось на основе данных одного из РКИ, при этом, например, ведение больных ВИЧ врачом общей практики в РФ не принято, а стоимость пребывания в ОРИТ при анализе с позиции системы здравоохранения в большинстве субъектов РФ отдельно не учитывается, так как оплата стационарного лечения производится либо по законченному случаю (в системе ОМС), либо по смете (в финансируемых из бюджета субъектов РФ учреждениях здравоохранения, к которым относятся центры СПИД). Тем не менее, при расчете затрат на указанные выше ресурсы мы учитывали в основном нормативы финансирования единиц объема медицинской помощи из соответствующего источника (бюджеты субъектов РФ). Так, стоимость посещения «врача общей практики» была принята равной стоимости посещения за счет бюджета субъекта, койко-день в ОРИТ был приравнен стоимости койко-дня в отделении, таким об-

разом, особенности построения модели не должны были существенно повлиять на результаты.

## Заключение

Начальная терапия на основе ралтегавира с последующей терапией препаратами второй линии на основе ННИОТ является более затратно-эффективной, чем терапия на основе ИП с последующей терапией второй линии на основе ННИОТ и с ралтегравиром в качестве дополнения к оптимизированной терапии на последнем этапе. Это подразумевает, что применение ралтегавира на ранних этапах терапии может быть более затратно-эффективным в сравнении с используемым в настоящее время применением этого препарата у пациентов с неоднократными вирусологическими неудачами, и значительно расширяет возможности пациентов в выборе эффективного, безопасного и хорошо переносимого препарата ранней терапии.

## Литература:

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/hiv/data/en/> (дата обращения: 10.04.2015).
2. Информационное письмо Минздравсоцразвития России от 22.12.2011 г. № 20-2/10/1-8234 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2012 год».
3. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). Под ред. П.А. Воробьева. М. 2008; 778 с.
4. НИР «ВИЧ-инфекция и СПИД в России – оценка социально-экономических потерь общества, эффективность медикаментозной терапии, совершенствование институциональной базы борьбы с этой инфекцией» Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», 2013 г. [Электронный ресурс] URL: <http://arvt.ru/publications/clinical-researches/HIV-AIDS-Russia.html> (дата обращения: 10.05.2014).
5. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 14-6/10/2-5305 (с изм. от 11.11.2013) О направлении рекомендаций «Способы оплаты медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий на основе групп заболеваний, в том числе клинико-статистических групп болезней (КГ)». [Электронный ресурс] URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70207014/> (дата обращения: 08.04.2015).
6. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.Г., Шахгильдян В.И., Буравцова Е.В., Козырина Н.В., Нарсия Р.С., Покровская А.В., Ефремова О.С., Коннов В.В., Коннов Д.С., Куимова У.А., Попова А.А., Хохлова О.Н., Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Васильева И.А., Зимина В.Н. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (проект). [Электронный ресурс] URL: [http://www.hivrussia.org/files/Nac\\_recom2015.pdf](http://www.hivrussia.org/files/Nac_recom2015.pdf) (дата обращения: 08.04.2015).
7. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. Национальное научное общество инфекционистов. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2013; 6: 1-31.
8. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю., Ермак Т.Н., Буравцова Е.В., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Нарсия Р.С., Зимина В.Н., Покровская А.В., Ефремова О.С. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014; 6: 2-43.
9. Постановление Правительства Москвы от 24 декабря 2013 г. N 892-ПП О Территориальной программе государственных гаран-

тий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов.

10. Постановление Правительства Москвы от 24.02.2010 N 163-ПП (ред. от 22.09.2011) «Об установлении предельных размеров торговых надбавок к ценам на лекарственные средства».

11. Постановление Правительства Российской Федерации от 18 октября 2013 г. N 932 г. Москва «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов».

12. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 758н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» (Зарегистрировано в Минюсте России 18.01.2013 N 26599).

13. Россия`2015: Стат. Справочник /P76 Росстат. М. 2015; 62 с. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2015/rus15.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/rus15.pdf) (дата обращения: 10.04.2015).

14. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. URL: [http://www.hivrussia.org/files/bul\\_38.pdf](http://www.hivrussia.org/files/bul_38.pdf) (дата обращения: 10.05.2015).

15. British Columbia Center for Excellence in HIV/AIDS. URL: <http://www.cfenet.ubc.ca/2007> (дата обращения: 06.10.2008).

16. Centers for Disease Control and Prevention: HIV/AIDS Surveillance Report 2003; 15: 40. URL: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/2003report/pdf/2003SurveillanceReport.pdf> (дата обращения: 06.10.2008).

17. Chaudhary M.A., Moreno S., Kumar R.N., Nocea G., Elbasha E. Cost-effectiveness analysis of raltegravir in treatment-experienced HIV type 1-infected patients in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Jul; 25 (7): 679-89.

18. Chaudhary M.A., Elbasha E.H., Kumar R.N., Nathanson E.C. Cost-effectiveness of raltegravir in HIV/AIDS. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011 Dec; 11 (6): 627-39.

19. DeJesus E., Rockstroh J., Lennox J., Saag M., Lazzarin A., Wan H. et al. Raltegravir (RAL)-based Therapy Demonstrates Superior Virologic Suppression and Immunologic Response Compared with Efavirenz (EFV)-based Therapy, with a Favorable Metabolic Profile, Through 4 Years in Treatment-naïve Patients: 192 Week Results from STARTMRK, Infectious Diseases Society of America (IDSA) 49th Annual Meeting, October 20-23, Boston MA (Abstract 30623, Poster H.405). 2011.

20. Elbasha E., Szucs T., Chaudhary M., Kumar R., Roediger A., Cook H. et al. Cost-effectiveness of raltegravir in antiretroviral treatment-experienced HIV-1-infected patients in Switzerland. *HIV Clinical Trials*. 2009 July-Aug 2009; 10 (4): 233-53.

21. Eron J., Cooper D., Steigbigel R., Clotet B., Wan H., Zhao J. et al. Final 5-Year Results of the BENCHMRK Studies: Sustained Antiretroviral Effect of Raltegravir, and Exploratory, Analysis of Late Outcomes Based on Early Virologic Response XIX International AIDS Conference, July 22-27, 2012, Washington, DC (Abstract# A-452-0098-12576). 2012.

22. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 7.01 – November 2013. URL: <http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>. [http://www.eacsociety.org/Portals/0/GUIDELINES/EACS\\_7.01%20RU.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/GUIDELINES/EACS_7.01%20RU.pdf) (дата обращения: 07.04.2015).

23. Grinsztejn B., Nguyen B.Y., Katlama C., Gatell J.M., Lazzarin A., Vittecoq D. et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Apr 14; 369 (9569): 1261-9.

24. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious

Diseases Society of America. URL: ([http://aidsinfo.nih.gov/content-files/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/content-files/lvguidelines/adult_oi.pdf). (Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 10/29/2014) (дата обращения: 07.04.2015).

25. ISPOR 2006 Guidelines on Health Economic Evaluations. URL: <http://www.ispor.org/PEguidelines/index.asp> (дата обращения: 01.04.2015).

26. ISPOR 2006 Guidelines on Health Economic Evaluations: Protocol on the Procedure for Clinical and Economic Evaluation of Drugs which are submitted for inclusion into reimbursed drug lists, Moscow (2010). URL: <http://www.ispor.org/peguidelines/index.asp> (дата обращения: 20.05.2015).

27. Lennox J., DeJesus J., al ELe. Raltegravir Demonstrates Durable Efficacy through 96 Weeks (Wk): Results from STARTMRK, A Phase III Study of Raltegravir (RAL)-based vs Efavirenz (EFV)-based Therapy in Treatment-Naïve HIV+ Patients. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 12-15, 2009 (Abstract H-924b). San Francisco. 2009.

28. Lennox J., DeJesus J., al. ELe. STARTMRK. A Phase III Study of the Safety & Efficacy of Raltegravir (RAL)-Based vs Efavirenz (EFV)-Based Combination Therapy in Treatment-Naïve HIV-Infected Patients. ICAAC-IDSA 2008. Washington, DC October 25-28, 2008 (Abstract H-896a). 2008.

29. Lennox J.L., DeJesus E., Lazzarin A., Pollard R.B., Madruga J.V.R., Berger D.S. et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009; 374 (9692): 796-806.

30. Little S.J., Holte S., Routy J.P., Daar E.S., Markowitz M., Collier A.C. et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8; 347 (6): 385-94.

31. Murphy E.L., Collier A.C., Kalish L.A., Assmann S.F., Para M.F., Flanagan T.P. et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med*. 2001 Jul 3; 135 (1): 17-26.

32. Nelson M., Dockrell D.H., Edwards S. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV seropositive individuals 2011 //HIV medicine. 2011. URL: [http://www.bhiva.org/documents/guidelines/oi/hiv\\_v12\\_is2\\_iss2press\\_text.pdf](http://www.bhiva.org/documents/guidelines/oi/hiv_v12_is2_iss2press_text.pdf) (дата обращения: 20.12.2007).

33. Simpson K.N., Luo M.P., Chumney E., Sun E., Brun S., Ashraf T. Cost-effectiveness of lopinavir/ritonavir versus nelfinavir as the first-line highly active antiretroviral therapy regimen for HIV infection. *HIV Clin Trials*. 2004 Sep-Oct; 5 (5): 294-304.

34. Steigbigel R.T., Cooper D.A., Kumar P.N., Eron J.E., Schechter M., Markowitz M. et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24; 359 (4): 339-54.

## References:

1. World Health Organization [Vsemirnaya organizatsiya zdравookhraneniya (in Russian)]. URL: <http://www.who.int/hiv/data/en/> (accessed 10.04.2015).

2. Information letter from the Russian Ministry of Public Health of 22.12.2011 № 20-2 / 10 / 1-8234 "On the formation and economic feasibility of the territorial program of state guarantees of the Russian Federation citizens free medical care in 2012." [Informatsionnoe pis'mo Minzdravsotsrazvitiya Rossii ot 22.12.2011 g. № 20-2/10/1-8234 «O formirovani i ekonomicheskom obosnovanii territorial'noi programmy gosudarstvennykh garantii okazaniya grazhdanam Rossiiskoi Federatsii besplatnoi meditsinskoi pomoshchi na 2012 god» (in Russian)].

3. Clinical and economic analysis (assessment, selection of medical technology and quality management of medical care). Ed. PA Vorobyov. Moscow [Kliniko-ekonomicheskii analiz (otsenka, vybor meditsinskikh tekhnologii i upravlenie kachestvom meditsinskoi pomoshchi). Pod red. P.A. Vorob'eva. Moscow (in Russian)]. 2008; 778 s.

4. R & D "HIV and AIDS in Russia – assessment of the socio-economic loss of society, the effectiveness of drug therapy, improvement of the institutional framework for combating this infection" of the National Research University "Higher School of Economics", 2013 [NIR «VICH-infektsiya i SPID v Rossii – otsenka sotsial'no-ekonomicheskikh poter' obshchestva, effektivnost' medikamentoznoi terapii, sovershenstvovanie institutsional'noi bazy bor'by s etoi infektsiei» Natsional'noye issledovatel'skoye universiteta «Vysshaya shkola ekonomiki», 2013. (in Russian)]. URL: <http://arvt.ru/publications/clinical-researches/HIV-AIDS-Russia.html> (accessed 10.05.2014).
5. Letter from the Ministry of Health on 20 December 2012 № 14-6 / 10 / 2-5305 (rev. On 11.11.2013) On the direction of the recommendations "Payment of medical care under the program of state guarantees on the basis of groups of diseases, including clinical and statistical groups of diseases (DRG) [Pis'mo Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 20 dekabrya 2012 g. № 14-6/10/2-5305 (s izm. ot 11.11.2013) O napravlenii rekomendatsii "Sposoby oplaty meditsinskoj pomoshchi v ramkakh programmy gosudarstvennykh garantii na osnove grupp zabolevaniy, v tom chisle kliniko-statisticheskikh grupp boleznei (KSG)" (in Russian)] URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70207014/> (accessed 08.04.2015).
6. Pokrovskii V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Ermak T.N., Kanestri V.G., Shakhgil'dyan V.I., Buravtsova E.V., Kozyrina N.V., Narsiya R.S., Pokrovskaya A.V., Efremova O.S., Konnov V.V., Konnov D.S., Kuimova U.A., Popova A.A., Khokhlova O.N., Voronin E.E., Afonina L.Yu., Vasil'eva I.A., Zimina V.N. National recommendations for dispensary observation and treatment of patients with HIV infection (the project) [Natsional'nye rekomendatsii po dispansernomu nablyudeniyu i lecheniyu bol'nykh VICH-infektsiei (proekt) (in Russian)] URL: [http://www.hivruussia.org/files/Nac\\_recom2015.pdf](http://www.hivruussia.org/files/Nac_recom2015.pdf) (accessed 08.04.2015).
7. Pokrovskii V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Kanestri V.G., Afonina L.Yu. et al. Epidemiol. infekts. bolezni. Aktual'noye vopr. 2013; 6: 1-31.
8. Pokrovskii V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Kanestri V.G., Afonina L.Yu., Ermak T.N., Buravtsova E.V., Shakhgil'dyan V.I., Kozyrina N.V., Narsiya R.S., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Efremova O.S. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2014; 6: 2-43.
9. Resolution of the Government of Moscow on December 24, 2013 N 892-PP of the territorial program of state guarantees of free provision of medical care to citizens in Moscow in 2014 and the planned period 2015 and 2016 [Postanovlenie Pravitel'stva Moskvy ot 24 dekabrya 2013 g. N 892-PP O Territorial'noi programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoj pomoshchi v gorode Moskve na 2014 god i na planovyy period 2015 i 2016 godov (in Russian)].
10. Resolution of the Government of Moscow dated 24.02.2010 N 163-PP (ed. By 22.09.2011) "On establishing size limits trade allowances to the prices of medicines" [Postanovlenie Pravitel'stva Moskvy ot 24.02.2010 N 163-PP (red. ot 22.09.2011) "Ob ustanovlenii predel'nykh razmerov torgovykh nadbavok k tsenam na lekarstvennyye sredstva" (in Russian)].
11. Resolution of the Government of the Russian Federation dated October 18, 2013 N 932 Moscow "On the program of state guarantees of free provision of medical care to citizens in 2014 and the planned period 2015 and 2016" [Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoi Federatsii ot 18 oktyabrya 2013 g. N 932 g. Moskva "O programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoj pomoshchi na 2014 god i na planovyy period 2015 i 2016 godov" (in Russian)].
12. Order of the Russian Ministry of Health from 09.11.2012 N 758n "On approval of the standard of specialized medical care for diseases caused by the human immunodeficiency virus (HIV)" (Registered in the Ministry of Justice of Russia 18.01.2013 N 26599) [Prikaz Minzdrava Rossii ot 09.11.2012 N 758n "Ob utverzhenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi pri bolezni, vyzvannoi virusom immunodefitsita cheloveka (VICH-infektsii)" (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 18.01.2013 N 26599) (in Russian)].
13. Rossiya`2015 articles. Directory / P76 Rosstat. M. 2015; 62 c. [Rossiya`2015: Stat. Spravochnik /R76 Rosstat. M. 2015; 62 s. (in Russian)] URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2015/rus15.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/rus15.pdf) (accessed 10.04.2015).
14. Federal Scientific and Methodological Centre for the Prevention and Control of AIDS [Federal'nyi nauchno-metodicheskii tsentr po profilaktike i bor'be so SPIDom (in Russian)]. URL: [http://www.hivruussia.org/files/bul\\_38.pdf](http://www.hivruussia.org/files/bul_38.pdf). (accessed 10.05.2015).
15. British Columbia Center for Excellence in HIV/AIDS. URL: <http://www.cfenet.ubc.ca/> 2007 (accessed 06.10.2008).
16. Centers for Disease Control and Prevention: HIV/AIDS Surveillance Report 2003; 15: 40. URL: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/2003report/pdf/2003SurveillanceReport.pdf> (accessed 06.10.2008).
17. Chaudhary M.A., Moreno S., Kumar R.N., Nocea G., Elbasha E. Cost-effectiveness analysis of raltegravir in treatment-experienced HIV type 1-infected patients in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Jul; 25 (7): 679-89.
18. Chaudhary M.A., Elbasha E.H., Kumar R.N., Nathanson E.C. Cost-effectiveness of raltegravir in HIV/AIDS. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011 Dec; 11 (6): 627-39.
19. DeJesus E., Rockstroh J., Lennox J., Saag M., Lazzarin A., Wan H. et al. Raltegravir (RAL)-based Therapy Demonstrates Superior Virologic Suppression and Immunologic Response Compared with Efavirenz (EFV)-based Therapy, with a Favorable Metabolic Profile, Through 4 Years in Treatment-naive Patients: 192 Week Results from STARTMRkM, Infectious Diseases Society of America (IDSA) 49th Annual Meeting, October 20-23, Boston MA (Abstract 30623, Poster H.405). 2011.
20. Elbasha E., Szucs T., Chaudhary M., Kumar R., Roediger A., Cook H. et al. Cost-effectiveness of raltegravir in antiretroviral treatment-experienced HIV-1-infected patients in Switzerland. *HIV Clinical Trials*. 2009 July-Aug 2009; 10 (4): 233-53.
21. Eron J., Cooper D., Steigbigel R., Clotet B., Wan H., Zhao J. et al. Final 5-Year Results of the BENCHMRK Studies: Sustained Antiretroviral Effect of Raltegravir, and Exploratory, Analysis of Late Outcomes Based on Early Virologic Response XIX International AIDS Conference, July 22-27, 2012, Washington, DC (Abstract# A-452-0098-12576). 2012.
22. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 7.01 – November 2013. URL: <http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>. [http://www.eacsociety.org/Portals/0/GUIDELINES/EACS\\_7.01%20RU.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/GUIDELINES/EACS_7.01%20RU.pdf) (accessed 07.04.2015).
23. Grinsztejn B., Nguyen B.Y., Katlama C., Gatell J.M., Lazzarin A., Vittecoq D. et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Apr 14; 369 (9569): 1261-9.
24. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. URL: ([http://aidsinfo.nih.gov/content-files/vguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/content-files/vguidelines/adult_oi.pdf)). (Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 10/29/2014).
25. ISPOR 2006 Guidelines on Health Economic Evaluations. URL: <http://www.ispor.org/PEguidelines/index.asp> (accessed 01.04.2015).
26. ISPOR 2006 Guidelines on Health Economic Evaluations: Protocol on the Procedure for Clinical and Economic Evaluation of Drugs which are submitted for inclusion into reimbursed drug lists, Moscow

(2010). URL: <http://www.ispor.org/peguidelines/index.asp> (accessed 20.05.2015).

27. Lennox J., DeJesus J., al ELe. Raltegravir Demonstrates Durable Efficacy through 96 Weeks (Wk): Results from STARTMRK, A Phase III Study of Raltegravir (RAL)-based vs Efavirenz (EFV)-based Therapy in Treatment-Naive HIV+ Patients. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 12-15, 2009 (Abstract H-924b). San Francisco. 2009.

28. Lennox J., DeJesus J., al. ELe. STARTMRK. A Phase III Study of the Safety & Efficacy of Raltegravir (RAL)-Based vs Efavirenz (EFV)-Based Combination Therapy in Treatment-Naive HIV-Infected Patients. ICAAC-IDSA 2008. Washington, DC October 25-28, 2008 (Abstract H-896a). 2008.

29. Lennox J.L., DeJesus E., Lazzarin A., Pollard R.B., Madruga J.V.R., Berger D.S. et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009; 374 (9692): 796-806.

30. Little S.J., Holte S., Routy J.P., Daar E.S., Markowitz M., Collier

A.C. et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8; 347 (6): 385-94.

31. Murphy E.L., Collier A.C., Kalish L.A., Assmann S.F., Para M.F., Flanigan T.P. et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med*. 2001 Jul 3; 135 (1): 17-26.

32. Nelson M., Dockrell D.H., Edwards S. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011 //HIV medicine. 2011. URL: [http://www.bhiva.org/documents/guidelines/oi/hiv\\_v12\\_is2\\_iss2press\\_text.pdf](http://www.bhiva.org/documents/guidelines/oi/hiv_v12_is2_iss2press_text.pdf) (accessed 20.12.2007).

33. Simpson K.N., Luo M.P., Chumney E., Sun E., Brun S., Ashraf T. Cost-effectiveness of lopinavir/ritonavir versus nelfinavir as the first-line highly active antiretroviral therapy regimen for HIV infection. *HIV Clin Trials*. 2004 Sep-Oct; 5 (5): 294-304.

34. Steigbigel R.T., Cooper D.A., Kumar P.N., Eron J.E., Schechter M., Markowitz M. et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24; 359 (4): 339-54.

#### Сведения об авторах:

Эламин Элбаша – д.м.н., отдел оценки экономической эффективности методов лечения Исследовательской лаборатории Мерк. Адрес: а/я 1000, Северный Уэльс, Пенсильвания, США, 19454. Тел.: 267-305-7991. E-mail: elamin\_elbasha@merck.com.

Пядушкина Елена Александровна – научный сотрудник Лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, научный сотрудник Автономной некоммерческой организации «Национальный Центр по оценке технологий в здравоохранении». Адрес: проспект Вернадского, д. 82 стр.1, Москва, Россия, 119571. РАНХиГС, ИПЭИ, Лаборатория оценки технологий в здравоохранении. Тел.: +74999569528, +74999569529. E-mail: epyadushkina@mail.ru.

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, Москва, Россия, 119571. РАНХиГС, ИПЭИ, Лаборатория оценки технологий в здравоохранении. Тел.: +74999569528, +74999569529. E-mail: avksent@yahoo.com.

Толкушин Александр Геннадьевич – к.ф.н., ведущий специалист ООО «МСД фармасьютикалз». Адрес: ул. Павловская, д. 7, стр. 1, Москва, Россия, 115093. Тел. +74959167100. E-mail: Alexander.tolkushin@merck.com

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, Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +79023831020. E-mail: mufrolov66@gmail.com.

#### About the authors:

Elbasha Elamin H. – PhD, Health Economic Statistics of Merck Research Laboratories. Address: P.O. Box 1000, North Wales, Pennsylvania, United States, 19454. Tel: 267-305-7991. E-mail: elamin\_elbasha@merck.com.

Piyadushkina Elena Aleksandrovna – research fellow of Laboratory for health technology assessment of Applied economic research Institute of Russian academy of national economy and public administration, research fellow of the Autonomous Non-profit Organization "National Center for Health Technology Assessment". Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571, RANEPА IPEI, Laboratory for health technology assessment. Tel.: +74999569528, +74999569529. E-mail: epyadushkina@mail.ru.

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, Russia, 119571, RANEPА IPEI, Laboratory for health technology assessment. Tel.: +74999569528, +74999569529. E-mail: avksent@yahoo.com.

Tolkushin Alexander Gennadievich - PHD (candidate of pharmaceutical sciences), leading specialist of MSD Pharmaceuticals. Address: Pavlovskaya ulitsa, 7 build 1, Moscow, Russia, 115093. Tel.: +74959167100. E-mail: Alexander.tolkushin@merck.com

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, Russia, 400131. Tel.: +79023831020. E-mail: mufrolov66@gmail.com