

УДК 658.8+614.275



ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РОССИЙСКОГО БИОАНАЛОГА ОМАЛИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

В.С. Крысанова^{1,2,3}, А.Д. Ермолаева^{1,3}, Т.Н. Ермолаева¹, М.В. Давыдовская^{1,4}, К.А. Кокушкин^{1,3}

¹ Государственное бюджетное учреждение Московской области «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области» 143403, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Карбышева, 4А

² Медицинский институт непрерывного образования Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств» 125080, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

E-mail: v.krysanova@mail.ru

Получено 19.05.2021

Принята к печати 20.06.2021

Определённый успех в лечении бронхиальной астмы связан с внедрением в лечебный процесс моноклональных антител, которые позволили улучшить контроль заболевания. На территории России в настоящее время зарегистрирован целый ряд оригинальных генно-инженерных биологических препаратов, таких как бенрализумаб, реслизумаб, дупилумаб, меполизумаб и омализумаб. В 2020 году этот список пополнил первый российский биоаналог препарата омализумаб – Генолар® (АО «Генериум», Россия). Высокие темпы развития современной медицины тесно связаны с применением биоаналогов. Назначение биоаналогов сегодня зачастую дает возможность обеспечить большее количество пациентов современными препаратами за счет более низкой стоимости.

Цель. Проведение комплексной фармакоэкономической оценки применения отечественного биоаналогичного препарата омализумаба при лечении пациентов, страдающих atopической бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения.

Материалы и методы. На первом этапе был проведен информационный поиск в доступных базах данных (Cochrane Library, MedLine, Embase, eLIBRARY), по результатам которого был обнаружен мета-анализ Agache I., с соавторами, 2020 г., в рамках которого проводилась оценка эффективности и безопасности применения нескольких моноклональных антител. В качестве препарата сравнения был выбран дупилумаб. Фармакоэкономический анализ проводился с применением метода «минимизации затрат» и анализа влияния на бюджет. Разработанный алгоритм оказания медицинской помощи взрослым пациентам с atopической бронхиальной астмой, учитывающий ее различные варианты, позволил провести оценку затрат, включающую прямые медицинские и непрямые затраты.

Результаты. Анализ затрат продемонстрировал преимущество применения российского биоаналога омализумаба у пациентов с atopической бронхиальной астмой по сравнению с дупилумабом в связи с экономией финансовых средств до 40%. Анализ влияния на бюджет показал, что применение отечественного биоаналога омализумаба даже с учетом ежегодного прироста числа пациентов (8%) позволит сэкономить до 109 641 409,64 руб. (или 3%) по сравнению с текущей практикой.

Для цитирования: В.С. Крысанова, А.Д. Ермолаева, Т.Н. Ермолаева, М.В. Давыдовская, К.А. Кокушкин. Экономические аспекты применения российского биоаналога омализумаба у пациентов с atopической бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения. *Фармация и фармакология*. 2021;9(3):235-248. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-235-248

© В.С. Крысанова, А.Д. Ермолаева, Т.Н. Ермолаева, М.В. Давыдовская, К.А. Кокушкин, 2021

For citation: V.S. Krysanova, A.D. Ermolaeva, T.N. Ermolaeva, M.V. Davydovskaya, K.A. Kokushkin. Economic aspects of application of the russian biosimilar omalizumab in patients with atopical bronchial asthma of moderate to severe clinical courses. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(3):235-248. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-235-248

Заключение. Применение отечественного биоаналога омализумаба у пациентов с atopической бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения является клинически эффективным и экономически выгодным подходом к организации медицинской помощи взрослым пациентам на территории России.

Ключевые слова: бронхиальная астма; биоаналог; омализумаб; дупилумаб; затраты; клинико-экономический анализ
Список сокращений: БА – бронхиальная астма; АВБ – анализ влияния на бюджет; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ЖН-ВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; ГЕТЕ – глобальная оценка эффективности лечения (Global Evaluation of Treatment Effectiveness); СМА – анализ «минимизации затрат» (cost-minimization analysis); СМП – скорая медицинская помощь; ОРИТ – отделения реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОМС – обязательное медицинское страхование; ФФОМС – Федеральный фонд обязательного медицинского страхования; ВВП – валовой внутренний продукт; НДС – налог на добавленную стоимость; ПГГ – программа государственных гарантий; КСГ – клинико-статистические группы; КЗ – коэффициент затратно-емкости; МНН – международное непатентованное наименование; ТН – торговое наименование

ECONOMIC ASPECTS OF APPLICATION OF THE RUSSIAN BIOSIMILAR OMALIZUMAB IN PATIENTS WITH ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA OF MODERATE TO SEVERE CLINICAL COURSES

V.S. Krysanova^{1,2,3}, A.D. Ermolaeva^{1,3}, T.N. Ermolaeva¹, M.V. Davydovskaya^{1,4}, K.A. Kokushkin^{1,3}

¹ Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis, the Ministry of Health of Moscow Region
4A, Karbyshev Str., Krasnogorsk, Moscow Reg., Russia, 143403

² Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production
11, Volokolamsk Hwy., Moscow, Russia, 125080

³ Sechenov First Moscow State Medical University
8, Trubetskaya Str., Moscow, Russia, 119991

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanov Str., Moscow, Russia, 117997

E-mail: v.krysanova@mail.ru

Received 19 May 2021

Accepted 20 June 2021

A certain success in the treatment of bronchial asthma is associated with the introduction of monoclonal antibodies into the treatment process. They made it possible to improve the control of the disease. A number of original genetically engineered biological drugs, such as benralizumab, reslizumab, dupilumab, mepolizumab and omalizumab, are currently registered in Russia. In 2020, this list was supplemented by the first Russian biosimilar drug omalizumab – Genolar® (JSC Generium, Russia). High rates of the development of modern medicine are closely related to the use of biosimilars. The prescription of biosimilars today often makes it possible to provide a larger number of patients with modern drugs at lower costs.

The aim of the study was a comprehensive pharmacoeconomic assessment of the application of the domestic biosimilar drug omalizumab in the treatment of patients suffering from moderate and severe atopic bronchial asthma.

Materials and methods. At the first stage, an information search in the available databases (Cochrane Library, MedLine, Embase, eLIBRARY) was carried out. According to the results obtained, a meta-analysis (Agache I. et al.) was found out; within its framework, the efficacy and safety of the use of several monoclonal antibodies was assessed. Dupilumab was chosen as the reference drug. Pharmacoeconomic analyses were carried out using a “Cost-Minimization Analysis” (CMA) and a “Budget Impact Analysis” (BIA). Taking into account various options of bronchial asthma, the developed algorithm for providing medical care to adult patients with atopic asthma made it possible to assess the costs, including direct medical and indirect costs.

Results. The cost analysis demonstrated the advantage of using the Russian biosimilar omalizumab in patients with atopic asthma compared to dupilumab due to financial savings of up to 40%. The Budget Impact Analysis showed that the use of the domestic biosimilar omalizumab, even taking into account the annual increase in the number of patients (8%), will save up to 109,641,409.64 rubles (or 3%) compared to the current practice.

Conclusion. The use of the domestic biosimilar omalizumab in patients with moderate to severe atopic bronchial asthma is a clinically effective and economically justified approach to organizing medical care for adult patients in Russia.

Keywords: bronchial asthma; biosimilar; omalizumab; dupilumab; costs; pharmacoeconomic analysis

Abbreviations: BA – bronchial asthma; BIA – Budget Impact Analysis; ИГКСs – inhaled glucocorticosteroids; ОГКСs – oral glucocorticosteroids; ГЕБДs – genetically engineered biologic drugs; ВЕДs – vital and essential drugs; ГЕТЕ – Global Evaluation of Treatment Effectiveness; СМА – cost minimization analysis; А – Ambulance / EMS – Emergency medical services; РИСУ – resuscitation and intensive care unit; АЛВ – artificial lung ventilation; СИ – compulsory health insurance; GDP – gross domestic product; VAT – value added tax; PSGs – Programme on State Guarantees; DRG – diagnostic related groups; ИИ – input intensity coefficient; ИМН – international non-proprietary name; ТН – tradename

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является серьезной медико-социальной проблемой, которая встречается почти у 262 млн человек [1]. Вне зависимости от возраста пациенты с данным заболеванием при недостаточно эффективном лечении подвержены различным ограничениям повседневной жизни, снижению ее качества или даже в крайних случаях смертельному исходу¹. В последнее время отмечается более высокий рост распространенности БА и уровня смертности от нее в развивающихся странах [2]. Увеличение числа пациентов с данной патологией также характерно и для отечественной популяции, о чем свидетельствуют данные официальной статистики^{2,3} и результаты эпидемиологических исследований [3–5].

Высокая распространенность, длительное хроническое течение заболевания, необходимость постоянной лекарственной терапии – все это обуславливает высокую социальную значимость БА [6, 7]. Астма представляет собой серьезное социально-экономическое бремя для стран с низким и средним уровнем дохода [3]. Термин «социально-экономическое бремя» подразумевает под собой не только высокие расходы на лечение (прямые медицинские затраты), но и затраты, связанные с потерей как временной, так и постоянной трудоспособности (прямые немедицинские затраты), ограничение физической и социальной активности, и, как следствие, снижение качества жизни пациентов и членов их семей (косвенные затраты) [8]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, глобальное бремя болезней измеряется в количестве лет жизни, утраченных в результате инвалидности. Данное понятие объединяет под собой годы жизни, потерянные в связи с состоянием здоровья, не отвечающим критериям полного здоровья, и годы жизни, потерянные из-за преждевременной смертности [9].

По опубликованным данным в 2019 году, БА среди всех заболеваний заняла высокое место по социально-экономическому бремени среди детей в

возрасте от 0 до 9 лет (19 место); среди взрослых в возрасте от 50 до 74 лет (28 место); в группе от 75 лет и старше (24 место), что в общей картине всемирного бремени всех болезней составило 0,85% от всех лет жизни, утраченных в результате инвалидности (Disability Adjusted Life years, DALY) [10]. В 2019 году неконтролируемое течение БА стало причиной потери 752 тыс. лет качественной жизни (Quality-adjusted Life years, QALYs) в Соединённых Штатах Америки (США) [11]. Медицинские расходы на борьбу с БА в США только за период с 2008 по 2013 г. составили около 50,3 млрд. долларов США [12], в Греции в 2019 г. экономические потери общества, обусловленные БА, составили 727 млн евро [13].

Астма является частой причиной пропуска школьных занятий и рабочих дней. Ретроспективный анализ показал, что в США дети школьного возраста при наличии БА в 1,54 раза чаще пропускают занятия, что приводит к более частому пропуску работы со стороны их родителей – в 1,16 раза. Это приводит к ежегодной потере около 7 млн. школьных дней [14]. Данный показатель также коррелирует со степенью тяжести БА. Так в работе Song H.J. и соавторов в 2020 г. [15] было показано, что в течение года на 1 пациента с легкой, средней и тяжелой БА приходится 0,76, 2,31 и 7,19 потерянных школьных и рабочих дней, соответственно, в пересчете на непрямые затраты это приводит к дополнительным тратам на 1 человека в течение года в размере 106, 321 и 1000 долларов США. Особое внимание заслуживает тяжелое течение БА, так в данном случае речь идет не только о более существенных экономических затратах, но и о значительном снижении качества жизни и увеличении риска смерти [16, 17]. Например, в Турции ежегодно на 1 пациента с тяжелой формой БА тратится около 4,4 тыс. долларов США [18]. Ретроспективный анализ за период июнь–ноябрь 2016 г. в Испании показал, что тяжелая форма БА приводит в среднем к потере 9,1 рабочего дня в год на 1 пациента, а средние прямые затраты при этом составляют около 7,5 тыс. евро на 1 пациента в год, с учетом не прямых затрат сумма возрастает до 8,6 тыс. евро в год [19].

По оценкам американских исследователей социально-экономическое бремя неконтролируемой БА у подростков и взрослых в течение последующих 20 лет составит порядка 963,5 млрд долларов США и 15,46 млн утраченных QALYs [11]. Следует отметить, что это все относится к предотвратимым потерям, так как они связаны с недостаточным контролем заболевания.

Контроль заболевания является наиболее важным критерием эффективности терапии БА, он подразумевает под собой устойчивое состояние с минимально выраженными или отсутствующими симптомами БА, что приводит к значительному снижению вероятности обострения и, соответственно, госпитализации, что уменьшает бремя заболевания

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. [Электронный ресурс] <http://www.ginasthma.org/>

² Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Гладких Т.Е., Щербак Г.А., Семенова Т.А. Заболеваемость всего населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Часть I. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава Российской Федерации. 2020. Режим доступа: <https://mednet.ru/napravleniya/medicinskaya-statistika>. Russian

³ Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Гладких Т.Е., Щербак Г.А., Семенова Т.А. Заболеваемость всего населения России в 2019 году. Статистические материалы. Часть II. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава Российской Федерации. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава Российской Федерации. 2020. Режим доступа: <https://mednet.ru/napravleniya/medicinskaya-statistika>.

как для пациентов, так и для системы здравоохранения [20, 21]. Поэтому данную проблему рассматривают не только как медицинскую, но и как важную проблему организации и экономики системы здравоохранения Российской Федерации [21]. В общей структуре заболевания около 5–10% [22] пациентов можно отнести к страдающим тяжелой формой БА, такие пациенты плохо поддаются стандартной терапии или достигают контроля над заболеванием только при применении ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в высоких дозах и/или пероральных ГКС (пГКС)⁴. Как правило, тяжелое течение БА ассоциировано с увеличением частоты использования ресурсов системы здравоохранения в связи с более частыми обострениями и, соответственно, более частыми посещениями медицинских учреждений различного уровня [23].

Прогресс в лечении БА тяжелого течения был достигнут на фоне внедрения в лечебный процесс моноклональных антител. Разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволила достичь контроля заболевания у наиболее трудно поддающейся лечению группы пациентов [24].

На территории РФ в настоящее время зарегистрирован целый ряд ГИБП, таких как бенрализумаб, реслизумаб, дупилумаб, меполизумаб и омализумаб [25]. Эффективность и безопасность данных препаратов доказана в многочисленных клинических исследованиях, они включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)⁵ и федеральные клинические рекомендации⁶.

С учетом значительных темпов развития современная медицина, в настоящее время, тесно связана с применением биоаналогов. Назначение биоаналогов сегодня зачастую дает возможность обеспечить большее количество пациентов жизненно необходимыми препаратами за счет более низкой стоимости. Анализ рынка демонстрирует, что после выхода биоаналогичных препаратов удается достичь значительной экономии бюджетных средств [26]. Разработка и исследования биоаналогов в РФ проводятся в соответствии с международными требованиями с целью доказательства их сопоставимости по показателям качества, безопасности и эффективности оригинальному препарату [27].

⁴ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021.

⁵ Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 г. № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (в ред. распоряжений Правительства РФ от 26.04.2020 № 1142-р, от 12.10.2020 № 2626-р, от 23.11.2020 № 3073-р).

⁶ Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Бронхиальная астма. Российское респираторное общество. 2019. Доступно по: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf. Ссылка активна на 12.06.2021 г.

В 2020 году на территории России был зарегистрирован отечественный биоаналог препарата омализумаб – ТН Генолар® (АО «Генериум», Россия)⁷. Его эффективность, безопасность и иммуногенность были продемонстрированы в двойном слепом сравнительном в параллельных группах рандомизированном исследовании III фазы, которое было проведено в период с июня 2018 г. по декабрь 2019 г. (NCT04607629 База данных clinicaltrials.gov). На базе 25 клинических центров в исследовании приняли участие 191 пациент, которые были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы: 1-я (n = 127) – лечение препаратом ТН Генолар® в течение 52 нед. ± 3 дня и 2-я (n = 64) – лечение препаратом ТН Ксолар® в течение 26 нед. ± 3 дня [28].

Основным критерием эффективности терапии в данном исследовании являлась доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале Глобальной оценки эффективности лечения (Global Evaluation of Treatment Effectiveness – GETE) через 26 недель терапии. В обеих изучаемых популяциях (PP (Per Protocol) и FAS (Full Analyses Set)) не было обнаружено статистически значимых различий (p>0,05), в PP-популяции доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE в 1-й группе составила 57,4%, во 2-й – 45,2% (p = 0,132). Рассчитанный односторонний 95%-ный доверительный интервал с целью тестирования статистической гипотезы исследования о том, что изучаемый препарат «не хуже» препарата сравнения, в PP-популяции составил – 0,5–25,0% (p = 0,116) и –1,1–24,2% (p = 0,134) – в FAS-популяции. Анализ безопасности показал сопоставимость анализируемых препаратов по частоте развития нежелательных явлений. По результатам анализа частоты выявления общих антилекарственных антител к омализумабу показано отсутствие выработки антител в ответ на введение исследуемых препаратов.

На основании результатов проведенного клинического исследования [28] можно сделать вывод о клинической сопоставимости препаратов ТН Генолар® (АО «Генериум», Россия) и ТН Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария) у пациентов с атопической БА среднетяжелого или тяжелого течения.

Таким образом, высокая распространенность БА, а также трудности, связанные с достижением контроля заболевания, невысокая приверженность пациентов к длительной многокомпонентной терапии обуславливают необходимость поиска новых путей решения проблемы лекарственного обеспечения. Однако высокая стоимость препаратов демонстрирует важность правильного распределения финансовых ресурсов при выборе таргетной терапии БА. Появление на отечественном фармацевтическом рынке пер-

⁷ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Генолар®. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>

вого биоаналога омализумаба позволит постепенно повысить обеспеченность пациентов эффективной и современной лекарственной терапией при экономии финансовых ресурсов системы здравоохранения РФ.

ЦЕЛЬ. Проведение комплексной фармакоэкономической оценки применения отечественного биоаналога омализумаба при лечении пациентов, страдающих атопической бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения.

Задачи исследования:

1. Провести поиск и анализ научных публикаций по клинической эффективности и безопасности применения омализумаба при атопической БА у взрослых пациентов;

2. Определить популяцию пациентов, страдающих атопической БА и требующих назначения иммунобиологических препаратов, на основании опубликованных данных по заболеваемости и распространенности в мире и в России;

3. Разработать схему оказания помощи взрослым пациентам с атопической БА, учитывающую применение анализируемых подходов к лекарственной терапии;

4. Провести анализ прямых и косвенных затрат на терапию пациентов с атопической БА;

5. Провести сравнительный клинико-экономический анализ применения анализируемых лекарственных препаратов у пациентов с атопической БА;

6. Провести анализ влияния на бюджет с учетом текущей и моделируемой практики назначения иммунобиологических препаратов пациентам с атопической БА;

7. Провести анализ чувствительности полученных результатов к изменению исходных параметров.

Гипотеза исследования: применение отечественного биоаналога омализумаба у взрослых пациентов с атопической БА является клинически эффективной и экономически целесообразной стратегией организации помощи больным в условиях системы здравоохранения РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Использовали метод клинико-экономического анализа «минимизации затрат» (CMA – cost-minimization analysis) и анализ влияния на бюджет (АВБ).

На первом этапе исследования в доступных источниках (Кокрейновская библиотека, электронные базы данных MEDLINE и Embase, российская информационно-аналитическая система eLIBRARY) был проведен поиск данных по эффективности и безопасности применения в качестве таргетной терапии у пациентов с атопической БА различных вариантов ГИБП.

При обзоре литературы был обнаружен систематический обзор с мета-анализом – Agache I., и соавторов., 2020 г. [29], в рамках которого проводилась оценка эффективности и безопасности применения

3 ГИБП: бенрализумаба, дупилумаба и омализумаба. На основании гипотезы исследования в рамках настоящей работы была проведена комплексная фармакоэкономическая оценка применения различных ГИБП, используемых в рамках данного показания. В качестве препарата сравнения был выбран препарат дупилумаб, так как в опубликованном непрямом сравнительном анализе Bateman E.D., и соавторов, 2020 г. [30] было показано отсутствие статистически достоверной разницы между омализумабом и дупилумабом в отношении снижения частоты обострений.

Анализ «минимизации затрат» (CMA – cost-minimization analysis) является частным случаем анализа «затраты-эффективность», при котором производят сравнительную оценку двух и более технологий, имеющих идентичную эффективность и безопасность, но разную стоимость [31]. Расчет «минимизации затрат» производится по формуле:

$$CMD = Cost1 - Cost2,$$

где: CMD (cost-minimization difference) – показатель разницы затрат; Cost1 и 2 – прямые и косвенные затраты на применение 1-й и 2-й технологий.

В ходе проведения клинико-экономического анализа для оценки уровня затрат был разработан алгоритм оказания медицинской помощи взрослым пациентам с атопической БА. Так как данная форма БА характеризуется частыми обострениями, то в рамках исследования оценивались ресурсы системы здравоохранения, связанные с их ведением, средняя ежегодная частота которых рассчитывалась как произведение частоты обострений на фоне отсутствия терапии ГИБП [32, 33] и коэффициента заболеваемости (Incidence Rate Ratio, IRR), полученного на основании мета-анализа Agache I., и соавторов, 2020 г. [29]. Тактика ведения обострений (условия оказания медицинской помощи) определялась на основании опубликованных ранее данных [34, 35]. Алгоритм учитывал оказание медицинской помощи 1 взрослому пациенту с атопической БА. Временной горизонт исследования составил 1 год. Общая схема исследования представлена на рисунке 1.

Описание допущений модели

1. В рамках исследования рассматривались только пациенты с атопической БА, получающие один из анализируемых вариантов ГИБП;

2. Вне обострения (контролируемое течение) пациенты с атопической БА получают базисную терапию и ГИБП, для контроля терапии наблюдаются у врача в условиях амбулаторно-поликлинического звена;

3. При обострении пациент с атопической БА помимо скорой медицинской помощи (СМП) может получить медицинскую помощь в стационарных условиях, при необходимости с оказанием помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ).



Рисунок 1 – Общая схема исследования

Таблица 1 – Прямые медицинские нелекарственные затраты

Медицинская услуга	Стоимость, руб.	Источник информации
Вызов бригады скорой медицинской помощи	2 713,40	Программа государственных гарантий, 2021 год
Обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях	1 505,10	Программа государственных гарантий, 2021 год
Базовая ставка для круглосуточного стационара	37 382,3	Программа государственных гарантий, 2021 год
Базовая ставка для дневного стационара	22 261,5	Программа государственных гарантий, 2021 год
Бронхиальная астма, взрослые (КСГ st23.005; КЗ=1,1)	26 971,33	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС ФФОМС, 2021 год
Болезни органов дыхания (КСГ ds23.001; КЗ=0,9)	12 021,21	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС ФФОМС, 2021 год
Грипп и пневмония с синдромом органной дисфункции (КСГ st12.013; КЗ=4,4)	106 913,38	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС ФФОМС, 2021 год

Таблица 2 – Результаты анализа показателей эффективности рассматриваемых ГИБП на 1 пациента, страдающего атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, в течение 1 года

Показатель	Дупилумаб	Омализумаб
Средневзвешенная частота обострений в год, число случаев	0,50	0,49
Частота госпитализаций, число случаев	0,13	0,13
Частота госпитализаций в ОРИТ, число случаев	0,005	0,005
Частота летальных исходов, число случаев	0,00003	0,00003

Таблица 3 – Результаты анализа затрат на лекарственную терапию с применением ГИБП на 1 пациента с атопической БА в течение 1 года

МНН	ТН	Лек. форма/ дозировка/ упаковка	Режим введения	Затраты на 1 месяц терапии, руб.	Затраты на терапию в течение 1 года, руб.
Дупилумаб	Дупиксент	раствор для подкожного введения, 175 мг/мл, 1.14 мл (2)	начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели	80 534,19	966 410,34
		раствор для подкожного введения, 150 мг/мл, 2 мл – шприц с системой защиты иглы (2)	начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели		
Омализумаб	Генолар	лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг (1)	от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели	46 586,37	559 036,47

Таблица 4 – Результаты анализа прямых медицинских и непрямых затрат на ведение 1 пациента с атопической БА в течение 1 года

Показатель	Дупилумаб	Омализумаб
Прямые медицинские затраты		
Затраты на терапию ГИБП, руб.	966 410,34	559 036,47
Затраты на базисную терапию, руб.	15 959,00	15 959,00
Затраты на контроль за введениями, руб.	18 061,20	18 061,20
Затраты на обострение без госпитализации, руб.	4 354,31	4 324,56
Затраты на обострение с госпитализацией (без учета ОРИТ), руб.	3 468,85	3 445,15
Затраты на обострение с госпитализацией (с учетом ОРИТ), руб.	572,93	569,02
Затраты на СМП, руб.	1 346,36	1 337,16
Итого, руб.	1 010 172,99	602 732,56
Непрямые затраты		
Недополученный ВВП в результате преждевременной смерти, руб.	59,50	59,10
Итого, руб.	59,50	59,10
Суммарные затраты, руб.	1 010 232,49	602 791,65

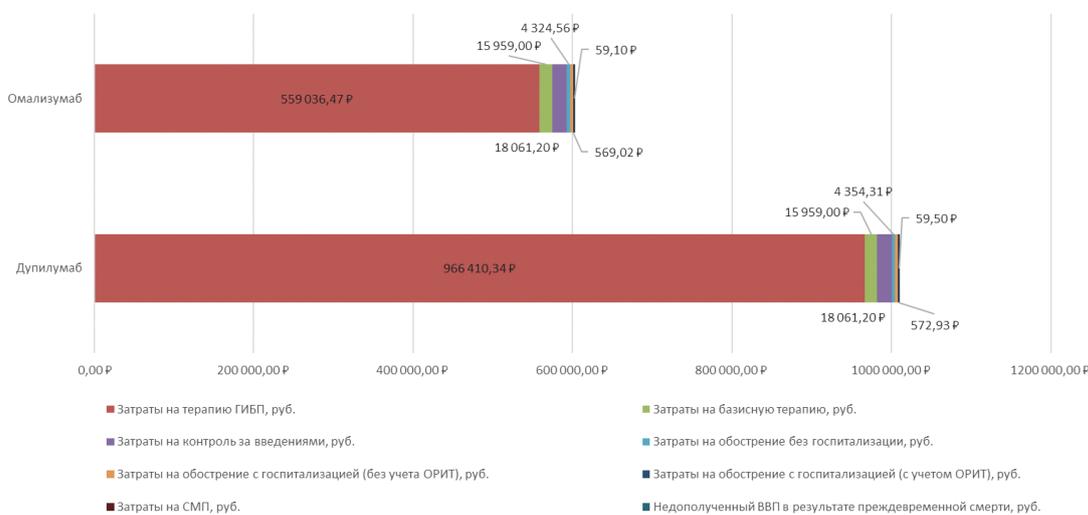


Рисунок 2 – Результаты оценки затрат на оказание медицинской помощи 1 пациенту с атопической БА в течение 1 года

Таблица 5 – Результаты анализа влияния на бюджет применения различных вариантов ГИБП у пациентов с atopической БА

Показатель	Текущая практика	Доля, %	Моделируемая практика 1	Доля, %	Моделируемая практика 2	Доля, %
Омализумаб						
Лекарственный препарат	ТН Ксолар®		ТН Ксолар® + ТН Генолар®		ТН Генолар®	
Количество пациентов, чел.	5608	93%	6040	93%	6040	93%
Затраты, руб.	3 783 840 662,93		3 858 091 061,99		3 640 861 581,16	
Дупилумаб						
Лекарственный препарат	Дупилумаб		Дупилумаб		Дупилумаб	
Количество пациентов, чел.	422	7%	455	7%	455	7%
Затраты, руб.	426 318 110,36		459 655 782,50		459 655 782,50	

Для проведения клинко-экономического анализа была выбрана позиция «государство», в связи с этим в анализе оценивались прямые медицинские затраты, оплачиваемые за счет бюджетных средств и/или средств системы обязательного медицинского страхования (ОМС) и непрямые затраты.

В рамках исследования затраты на оказание помощи пациентам с atopической БА включали в себя несколько видов.

Прямые медицинские затраты на: таргетные препараты (ГИБП); базовую лекарственную терапию; контроль за терапией (амбулаторное наблюдение); скорую медицинскую помощь (СМП); лечение обострения в условиях дневного и круглосуточного стационара; оказание помощи в условиях ОРИТ.

Непрямые затраты в виде потери валового внутреннего продукта (ВВП), связанные с преждевременной смертностью пациентов с atopической БА.

На первом этапе были определены прямые медицинские затраты на ГИБП, анализируемые в рамках настоящего исследования. Режим дозирования препаратов определялся с учетом официальной инструкции по применению^{8,9,10}, затраты на лекарственную терапию определялись на 1 пациента в течение одного года. На основании данных Регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (по состоянию на 31.12.2020 года)¹¹ были определены среднемесячные дозы анализируемых препаратов: для омализумаба она составила 383 мг, для дупилумаба – 567 мг.

Анализируемые лекарственные препараты включены в перечень ЖНВЛП, расчет стоимости 1 упаковки для них производился на основании цены, зарегистрированной в Государственном реестре предельных отпускных цен¹², с учетом средневзвешенного размера предельной оптовой надбавки,

утвержденной в различных регионах РФ (с учетом численности населения) и налога на добавленную стоимость (НДС)^{13,14,15}. НДС для лекарственных препаратов в РФ составляет 10% (льготное налогообложение), предельная оптовая надбавка равна 11,39%.

Базовые расчеты были осуществлены на основании следующих цен на лекарственные препараты (без учета НДС и предельной оптовой надбавки) за 1 упаковку:

Омализумаб (Генолар®), лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг – 14 890,61 руб.;

Дупилумаб (Дупиксент®), раствор для подкожного введения, 150 мг/мл, 2 мл (2) – 69 552 руб.;

Дупилумаб (Дупиксент®), раствор для подкожного введения, 175 мг/мл, 1.14 мл (2) – 46 368 руб.

На основании определенной стоимости 1 упаковки препарата был произведен расчет стоимости 1 мг действующего вещества для определения затрат на 1 месяц терапии с учетом среднемесячных доз, затем был произведен расчет затрат на годовой курс терапии (12 месяцев).

Затраты на базисную терапию пациента с atopической БА были определены на основании опубликованных ранее исследований [36], они составили 15 959 руб./пациент в течение 1 года.

С учетом формы выпуска для ГИБП также учитывались затраты на контроль за терапией, так как согласно инструкции по медицинскому применению данную группу препаратов следует вводить под присмотром медицинского персонала, однако для препарата дупилумаб предусмотрена возможность самостоятельного введения пациентом. Было принято допущение, что для всех рассматриваемых препа-

⁸ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Генолар®.

⁹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар® [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>.

¹⁰ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дупиксент® [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>.

¹¹ МОО «Российское Респираторное Общество». Регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (по состоянию на 31.12.2020 г.). [Электронный ресурс] (материалы предоставлены АО «Генериум»).

¹² Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Pricelims.aspx>.

¹³ Информация о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные по состоянию на 19.02.2021 г.). Сайт Федеральной антимонопольной службы России. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://fas.gov.ru/documents/687611>.

¹⁴ Федеральная служба государственной статистики. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2021 года. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.gks.ru/folder/12781>.

¹⁵ Налоговый кодекс Российской Федерации (часть вторая) от 05.08.2000 №117-ФЗ. Статья 164. Налоговые ставки. П. 2. [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28165/35cc6698564adc4507baa31c9cfdbb4f2516d068/.

ратов частота обращений за медицинской помощью в амбулаторных условиях составит 1 раз в месяц. Затраты на контроль за терапией рассчитывались на основании норматива финансовых затрат на 1 обращение по поводу заболевания в амбулаторных условиях согласно Программе государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год¹⁶.

На следующем этапе определяли затраты, связанные с ведением пациентов в период обострения атопической БА. При обострении БА в рамках исследования было заложено оказание нескольких видов медицинской помощи: при возникновении обострения пациент осуществлял вызов СМП, после чего он мог проходить лечение либо в условиях дневного стационара, либо в условиях круглосуточного стационара. При оказании медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара при необходимости пациент получал помощь в условиях ОРИТ с проведением ИВЛ.

Затраты на СМП и стационарное лечение определялись на основании норматива финансовых затрат за счет средств ОМС согласно ПГГ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год с учетом Методических рекомендаций по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС Федерального фонда ОМС¹⁷ и методических рекомендаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи»¹⁸. Было сделано допущение, что количество вызовов СМП равнялось числу обострений атопической БА в течение 1 года. Все случаи стационарного лечения были сопоставлены с соответствующими клинико-статистическими группами (КСГ), для которых были определены коэффициенты затратноёмкости (КЗ). Все расчеты для стационарной помощи (круглосуточный и дневной стационар) осуществлялись по следующей формуле:

$$C = H \times K3 \times PK,$$

где: С – средняя стоимость законченного случая госпитализации, включённого в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счёт средств ОМС; Н – средний норма-

тив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счёт средств ОМС; КЗ – коэффициент затратноёмкости КСГ, к которой отнесён данный случай госпитализации; ПК – поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки от норматива финансовых затрат, установленного ПГГ (для дневного стационара – 0,6, для круглосуточно стационара – 0,65).

Общая характеристика включенных в анализ прямых медицинских затрат (за исключением лекарственной терапии) представлена в таблице 1.

Непрямые затраты были рассчитаны на 1 пациента на один год. Недополученный ВВП государством вследствие потерь из-за преждевременной смертности рассчитывали исходя из вероятности смерти у пациентов с обострением атопической БА, находящихся на ИВЛ, умноженной на размер недополученного ВВП в сутки, равного 6208,23 руб./день^{19,20}.

На основании проведенных расчетов далее был проведен АВБ, который является частью комплексной оценки лекарственных препаратов и направлен на оценку финансовых последствий применения тех или иных лекарственных средств или медицинских изделий²¹.

С учетом того, что БА хроническое заболевание, которое требует постоянного и длительного лечения, временной горизонт для АВБ составил также 1 год. Основная характеристика популяции, у которой предполагается применение анализируемой медицинской технологии (отечественного биоаналога омализумаба): пациенты в возрасте 18 лет и старше, страдающие атопической бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения, которым показано назначение иммунобиологических препаратов.

Согласно данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохране-

¹⁹ Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2017 г. №185-од. Москва, 2017 г. 24 с. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/Methodicheskie-rekomendatsii-po-raschetu-zatrat-pri-provedenii-kliniko-e-konomiceskikh-issledovaniy-lekarstvennyih-preparatov-2017.pdf>.

²⁰ Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения [Электронный ресурс] Приказ Минэкономразвития России №192, Минздравсоцразвития России №323н, Минфина России №45н, Росстата №113 от 10.04.2012 (зарегистрировано в Минюсте России 28.04.2012 № 23983). Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс»

²¹ Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Добавить - Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 года № 242-од. Москва, 2018. 40 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf.

¹⁶ Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2020 года №2299 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://government.ru/news/41272/>.

¹⁷ Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования. Протокол заочного заседания членов рабочей группы от 29 декабря 2020 г. № 06/11/8 [Электронный ресурс] Официальный сайт Федерального фонда обязательного медицинского страхования. Режим доступа: <http://www.ffoms.ru/>.

¹⁸ Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. № 242-од. Москва, 2018 г. 46 с. [Электронный ресурс] Режим доступа: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf.

ния ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России число впервые в жизни установленных диагнозов БА в 2019 г. составило 122 897 случаев или 83,7 случая на 100 тыс. человек, общее количество зарегистрированных случаев БА в 2019 г. составило 1 592 596 человек. Среди общей популяции пациентов с БА около 68% имеют atopическую форму БА [37], около 5–10% имеют тяжелую форму (для моделирования популяции было принято равным 8%) [38, 39], таким образом число пациентов с тяжелой формой atopической БА в РФ составляет около 86637. По данным «Регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на территории Российской Федерации» около 8% пациентов с БА тяжелого течения получают терапию с применением ГИБП [40, 41]. Доля пациентов, получающих ГИБП МНН омализумаб и дупилумаб, составляет около 87%, при этом между собой данные препараты соотносятся как 93% и 7%²². На основании проанализированных данных можно установить, что популяция пациентов с тяжелой формой atopической БА, получающих терапию с применением ГИБП МНН омализумаб и дупилумаб, может составлять около 6030 человек.

На заключительном этапе исследования был проведен анализ чувствительности, целью которого было выявить чувствительность результатов исследования к изменению исходных параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе обзора было выявлено, что на настоящий момент не было проведено прямых сравнительных клинических исследований для анализируемых препаратов.

В систематическом обзоре Agache I. с соавторами, 2020 г. [29] рассматривались вопросы эффективности и безопасности терапии тяжелой аллергической БА с применением бенрализумаба, дупилумаба, и омализумаба. В обзор было включено 28 исследований (3 РКИ, посвященных бенрализумабу, 1 РКИ, посвященное дупилумабу, и 24 РКИ, посвященных омализумабу) с участием пациентов в возрасте от 12 до 75 лет (за исключением популяции пациентов в исследованиях омализумаба, возраст пациентов в этих исследованиях составил также 6–11 лет), получающих терапию в течение 12–56 недель.

Оценка частоты обострений для дупилумаба была проведена в 1 РКИ, для омализумаба – в 6 РКИ. Было показано, что все анализируемые ГИБП снижают частоту обострений с высокой достоверностью доказательств: коэффициент заболеваемости (IRR) для бенрализумаба составил 0,63 (95% ДИ 0,50–0,81), для дупилумаба 0,58 (95% ДИ 0,47–0,73), для омализумаба 0,56 (95% ДИ 0,45–0,69). Применение бенрализумаба, дупилумаба и омализумаба по результатам систематического обзора приводит к статистически значимому улучшению контроля БА. При этом приме-

нение омализумаба и бенрализумаба ассоциировано с улучшением качества жизни пациентов. Также было показано, что применение омализумаба приводит к снижению необходимой дозы ИГКС и ПГКС.

Для проведения анализа «минимизации затрат» был проведен отбор критериев эффективности, влияющих на уровень затрат. Для настоящего исследования в качестве критерия эффективности, влияющего на общий уровень затрат и использование ресурсов системы здравоохранения, был выбран показатель частоты обострений.

По данным РКИ Hanania N.A. и соавторов, 2011 г. [32] частота обострений у пациентов с atopической БА, не получающих ГИБП, составляет 0,88 в год, относительно данного показателя было определено число обострений на фоне терапии омализумабом с учетом данных полученных в рамках мета-анализа Agache I. и соавторов, 2020 г. [29].

По данным РКИ Corren J. и соавторов, 2019 г. [33] частота обострений у пациентов с atopической БА, не получающих ГИБП, составляет 0,736 в одной группе и 0,975 в другой группе в год, относительно данных значений определялось среднее число обострений на фоне терапии дупилумабом с учетом данных полученных в рамках мета-анализа Agache I. и соавторов, 2020 г. [29].

Число госпитализаций было определено на основании числа обострений с учетом частоты госпитализаций равной 27% [37], при этом около 4% больных нуждаются в госпитализации в ОРИТ. Около 5% всех больных с обострением БА требуют проведения интубации трахеи и ИВЛ, в случае проведения ИВЛ летальность больных может достигать 9,8% [34]. Подробные данные представлены в таблице 2.

Результаты анализа затрат на лекарственную терапию с применением ГИБП на 1 пациента с atopической БА в течение 1 года представлены в таблице 3. Разница в затратах на лекарственную терапию ГИБП составляет 407 373,87 руб. или 42% в пользу применения отечественного биоаналога омализумаба.

Наименьшие общие затраты связаны с оказанием медицинской помощи пациентам с atopической БА при применении отечественного биоаналога омализумаба (602 791,65 руб.), наибольшие – при применении дупилумаба (1 010 232,49 руб.) (табл. 4 и рис. 2). При этом разница в пользу отечественного биоаналога (ТН Генолар®) составила 407 440,84 руб. или 40% в течение 1 года на 1 пациента. Для всех анализируемых ГИБП наибольшая доля в структуре прямых медицинских затрат приходится непосредственно на сами препараты, доля затрат максимальна доходит до 96% (для дупилумаба).

Таким образом, анализ затрат продемонстрировал преимущество применения отечественного биоаналога омализумаба у пациентов с atopической БА по сравнению с дупилумабом, так как его применение ассоциировано с наименьшими затратами в течение 1 года на 1 пациента с atopической БА среднетяжелого и тяжелого течения – разница составила 40%.

²² МОО «Российское Респираторное Общество». Регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (по состоянию на 31.12.2020 г.). [Электронный ресурс] (материалы предоставлены АО «Генериум»)

В рамках проведения АВБ был рассчитан ориентировочный размер целевой популяции (6030 чел.). Однако полученные данные могут не полностью отражать реальную картину количества пациентов с atopической БА, нуждающихся в назначении терапии ГИБП. Существует еще целая когорта пациентов, которые имеют коморбидные состояния (например, atopический дерматит, полипозный риносинусит или идиопатическая крапивница), при которых также требуется назначение ГИБП. В связи с этим определить точный размер популяции пациентов представляется затруднительным.

Для оценки уровня затрат в рамках анализа реальной и моделируемой практики был проведен расчет затрат на терапию пациентов с atopической БА, результаты представлены в таблице 5. В рамках проведения АВБ было принято допущение, что для моделируемой практики будет рассмотрено 2 варианта. В настоящее время основную долю препарата МНН омализумаб составляет оригинальный препарат ТН Ксолар®, после появления на отечественном фармацевтическом рынке биоаналога ТН Генолар® структура применения подвергнется изменениям. На основании данного предположения было рассмотрено несколько вариантов – применение препаратов МНН омализумаб в соотношении 1:1 и применение только отечественного биоаналога ТН Генолар®. При этом с учетом горизонта моделирования 1 год было учтено, что ежегодный прирост пациентов составит около 8% согласно официальным статистическим данным, что приведет к увеличению популяции до 6495 пациентов.

АВБ продемонстрировал, что затраты для текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, нуждающимся в проведении терапии с применением ГИБП МНН омализумаб и дупилумаб, составили 4 210 158 773,29 руб. Для 1-го варианта (ТН Ксолар® + ТН Генолар® 50/50) моделируемой практики затраты составили 4 317 746 844,48 руб., для 2-го варианта (ТН Генолар® 100%) – 4 100 517 363,65 руб. Таким образом, АВБ продемонстрировал, что применение отечественного биоаналога омализумаба даже с учетом ежегодного прироста числа пациентов (8%) позволит сэкономить до 109 641 409,64 руб. (или 3%) по сравнению с текущей практикой.

Для оценки устойчивости модели было проведено изменение значения критериев эффективности для омализумаба и дупилумаба в сторону уменьшения и увеличения; стоимости лекарственных препаратов омализумаба и дупилумаба, а также численности целевой популяции. Анализ чувствительности был проведен с учетом того, что в реальной практике показатели эффективности терапии могут отличаться в связи с индивидуальными особенностями пациентом, уровнем приверженности к терапии и т.д., затраты на лекарственные препараты также могут отличаться в различных регионах РФ, т.к. для каждого региона установлен свой уровень оптовых надбавок. Анализ чувствительность продемонстрировал устой-

чивость настоящей модели к изменению исходных параметров.

Таким образом, настоящее исследование является первым опытом проведения комплексной фармакоэкономической оценки применения отечественного биоаналога омализумаба у пациентов с atopической БА среднетяжелого и тяжелого течения. Обзор отечественной литературы показал, что уже было проведено несколько клинико-экономических исследований, посвященных применению оригинального препарата омализумаба.

Так в работе Колбина А.С. и др., 2016 г. [42] были рассмотрены вопросы использования омализумаба у детей с тяжелой неконтролируемой БА, однако в ходе работы не проводилось сравнение нескольких ГИБП, а только по сравнению со стандартной терапией. Было показано, что в рамках 5-летнего горизонта моделирования использование омализумаба приведет к дополнительным затратам в размере 39821 руб. на 1 предотвращенную госпитализацию [42]. АВБ продемонстрировал сопоставимость общих затрат на 100 детей с БА, из которых 7 получали бы препарат омализумаб, и на 105 детей с БА без применения таргетной терапии. До этого в работе Колбина А.С., и др., 2015 г. [43] рассматривались схожие аспекты применения омализумаба в отношении взрослых пациентов.

В другой работе Куликова А.Ю. и др., 2018 г. [44] была проведена уже сравнительная оценка применения нескольких таргетных препаратов – омализумаба и реслизумаба. Результаты работы показали, что в рамках лечения тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления применение реслизумаба является более экономически эффективным, при этом в ходе исследования был применен анализ «затраты-эффективность». В работе Толкушина А.Г. и др., 2019 г. [45] клинико-экономический анализ проводился с позиции того, что между лекарственными препаратами омализумабом и меполизумабом не выявлено статистически достоверной разницы в эффективности и безопасности. Суммарные прямые медицинские затраты составили для меполизумаба 870 130 руб., а для омализумаба – 1 852 063 руб. Полученные различия в годовых затратах на терапию с применением омализумаба по сравнению с результатами в нашей работе можно обосновать различными подходами к моделированию и использованием при расчетах стоимости оригинального препарата. Если сопоставить полученные нами результаты с годовыми затратами на терапию меполизумабом, то мы получим экономию финансовых средств в пользу использования отечественного биоаналога омализумаба. Сравнительный фармакоэкономический анализ, проведенный Зыряновым С.К., и др., 2019 г. [46] уже включал в себя помимо омализумаба и меполизумаба еще и реслизумаб для терапии пациентов с неконтролируемой atopической БА среднетяжелого и тяжелого течения. В ходе анализа «затраты-эффективность» была продемонстри-

рована экономическая эффективность омализумаба по сравнению с другими препаратами, включенными в исследование.

В ходе нескольких обнаруженных работ проводилась сравнительная фармакоэкономическая оценка применения омализумаба и дупилумаба [35, 47], в рамках которых было продемонстрировано экономическое преимущество применения дупилумаба у пациентов с тяжелой БА. Так в публикации Саласюк А.С. и др., 2019 г. [37] были представлены результаты собственного непрямого сравнительного анализа эффективности применения омализумаба и дупилумаба, в ходе которого были показаны различия в отношении частоты развития обострений. Гипотеза нашего исследования строилась на основании непрямого сравнительного анализа Bateman E.D. et al., 2020 г. [30]. Появление более новых сведений в отношении сравнительной эффективности, а также выход на отечественный фармацевтический рынок биоаналога послужило поводом для проведения нового исследования. В ходе настоящей работы были представлены собственные расчеты по частоте обострений, основанные на данных крупных РКИ и мета-анализа Agache I. et al., 2020 г. [29].

Таким образом, в настоящее время накоплено большое количество данных о различных экономических аспектах применения ГИБП в отечественных условиях. В рамках всех обнаруженных публикаций рассматривались вопросы применения оригинальных лекарственных препаратов. При этом использование различных подходов к моделированию и выбору источников информации для проведения расчетов обусловили некоторую гетерогенность данных. В ходе нашей работы были рассмотрены вопросы применения отечественного биоаналога омализумаба, широкое внедрение которого позволит снизить среднюю годовую стоимость терапии с применением данного ГИБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного фармакоэкономического анализа установлено, что применение отечественного биоаналога омализумаба у пациентов с атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения является клинически эффективным и экономически выгодным подходом к организации медицинской помощи взрослым пациентам на территории Российской Федерации.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование проводилось при поддержке компании АО «Генериум», Россия.

Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.С. Крысанова – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; А.Д. Ермолаева – сбор и обработка материала; Т.Н. Ермолаева – разработка концепции исследования; М.В. Давыдовская – научное консультирование; К.А. Кокушкин – научное консультирование

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Enilari O., Sinha S. The Global Impact of Asthma in Adult Populations // *Annals of Global Health*. – 2019. – Vol. 85, No.1. – P. 2. DOI: 10.5334/aogh.2412
2. Reddel H.K., Hurd S.S., FitzGerald J.M. World Asthma Day. GINA 2014: A global asthma strategy for a global problem // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18, No.5. – P. 505–506. DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0246>.
3. Бельтюков Е.К., Братухин К.П. Эпидемиология аллергического ринита и бронхиальной астмы в Свердловской области // *Доктор.Ру*. – 2015. – № 7(108). – С. 11–14.
4. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // *Пульмонология*. – 2018. – Т. 28. – №3. – С. 341–358. DOI: 10.18093/08690189-2018-28-3-341-358.
5. Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Коровина О.В., Собченко С.А., Знахуренко А.А. Современная терапия бронхиальной астмы // *Российский семейный врач*. – 2012. – №2. – С. 9–15.
6. Шиловский И.П., Дынева М.Е., Курбачева О.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Е. Роль интерлейкина-37 в патогенезе аллергических заболеваний // *ACTA NATURAE*. – 2019. – №4(43). – С. 54–64. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-54-64.
7. Niespodziana K., Borochova K., Pazderova P., Schleder T., Astafyeva N., Baranovskaya T., Barbouche M.R., Beltyukov E., Berger A., Borzova E., Bousquet J., Bumbacea R.S., Bychkovskaya S., Caraballo L., Chung K.F., Custovic A., Docena G., Eiwegger T., Evsegneeva I., Emelyanov A. et al. Toward personalization of asthma treatment according to trigger factors // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 145, No.6. – P. 1529–1534.
8. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, FitzGerald JM. Economic burden of asthma: a systematic review // *BMC Pulm Med*. – 2009. – Vol. 9. – P. 24. DOI: 10.1186/1471-2466-9-24.
9. Mathers CD. History of global burden of disease assessment at the World Health Organization // *Arch Public Health*. – 2020. – Vol. 78. – P. 77. DOI: 10.1186/s13690-020-00458-3.
10. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396, No.10258. – P. 1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet*. 2020. – Vol. 396, No.10262. – P.1562.

11. Yaghoubi M., Adibi A., Safari A., FitzGerald J.M., Sadatsafavi M. The Projected Economic and Health Burden of Uncontrolled Asthma in the United States // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 200, No.9. – P. 1102–1112. DOI: 10.1164/rccm.201901-0016OC.
12. Nurmamagambetov T., Kuwahara R., Garbe P. The Economic Burden of Asthma in the United States, 2008–2013 // *Ann Am Thorac Soc.* – 2018. – Vol. 15, No.3. – P. 348–356. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201703-259OC.
13. Vellopoulou K., Bakakos P., Loukides S., Maniadaakis N., Kourlaba G. The Economic Burden of Asthma in Greece: A Cross-Sectional Study // *Appl Health Econ Health Policy.* – 2019. – Vol. 17, No.5. – P. 629–640. DOI: 10.1007/s40258-019-00469-4.
14. Sullivan P., Ghushchyan V.G., Navaratnam P., Friedman H.S., Kavati A., Ortiz B., Lanier B. School absence and productivity outcomes associated with childhood asthma in the USA // *J Asthma.* – 2018. – Vol. 55, No.2. – P. 161–168. DOI: 10.1080/02770903.2017.1313273.
15. Song H.J., Blake K.V., Wilson D.L., Winterstein A.G., Park H. Medical Costs and Productivity Loss Due to Mild, Moderate, and Severe Asthma in the United States // *J Asthma Allergy.* – 2020. – Vol. 13. – P. 545–555. DOI: 10.2147/JAA.S272681.
16. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // *Российский аллергологический журнал.* – 2013. – №1. – С. 15–24.
17. Ненашева Н.М. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии // *Медицинский совет.* – 2018. – №15. – С. 44–52. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-44-52.
18. Bavbek S., Malhan S., Mungan D., Misirligil Z., Erdinc M., Gemicioğlu B., Kivilcim Oguzulgen I., Oksuz E., Yildiz F., Yorgancioglu A. Economic burden of severe asthma in Turkey: a cost of illness study from payer perspective // *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* – 2021. – Vol. 53, No.3. – P. 128–137. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.149.
19. Melero Moreno C., Quirce S., Huerta A., Uría E., Cuesta M. Economic impact of severe asthma in Spain: multicentre observational longitudinal study // *J Asthma.* – 2019. – Vol. 56, No.8. – P. 861–871. DOI: 10.1080/02770903.2018.1499035.
20. Чучалин А., Цой А., Архипов В., Гавришина Е. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой // *Пульмонология.* – 2006. – №6. – С. 94–102. DOI: 10.18093/0869-0189-2006-6-94-102.
21. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Огородова Л.М., Демко И.В., Толкушин А.Г., Кобякова О.С., Чучалин А. Г. Оптимизация поддерживающей терапии с использованием фармако-экономической модели бронхиальной астмы (Оптим) // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* – 2010. – №1. – С. 40–46.
22. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126, No.5. – P. 926–938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
23. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее // *Consilium Medicum.* – 2016. – Т. 18, №11. – С. 30–38.
24. Al Efraij K., FitzGerald J.M. Current and emerging treatments for severe asthma // *J Thorac Dis.* – 2015. – Vol. 7. – P. E522– E525. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.73
25. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Борисов А.Г. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020. – 386 с.
26. Сыров В.В. Представления об эпидемиологии и возможностях профилактики бронхиальной астмы на современном этапе // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* – 2016. – Т. 46, №3. – С. 20–33. DOI: 10.24411/2500-1175-2016-00017.
27. Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И., Дёмин А., Максумова Л., Никитина И., Обухов А., Зайцев Д., Степанов А., Носырева М., Самсонов М. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов) // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* – 2014. – №1. – С. 21–36.
28. Ненашева Н.М., Аверьянов А.В., Ильина Н.И., Авдеев С.Н., Осипова Г.Л., Рубаник Т.В., Зорин В.Н., Молотков А.О., Кузубова Н.А., Костина Н.Э., Куддеса Л.М., Петров Д.В. Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы // *Пульмонология.* – 2020. – Т. 30, №6. – С. 782–796. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796.
29. Agache I., Rocha C., Beltran J., Song Y., Posso M., Solà I., Alonso-Coello P., Akdis C., Akdis M., Canonica G.W., Casale T., Chivato T., Corren J., Del Giacco S., Eiwegger T., Firinu D., Gern J.E., Hamelmann E., Hanania N., Mäkelä M., Martin I.H., Nair P., O'Mahony L., Papadopoulos N.G., Papi A., Park H.S., Pérez de Llano L., Quirce S., Sastre J., Shamji M., Schwarze J., Canelo-Aybar C., Palomares O., Jutel M. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, No.5. – P. 1043–1057. DOI: 10.1111/all.14235.
30. Bateman E.D., Khan A.H., Xu Y., Guyot P., Chao J., Kamat S., Rowe P., Burnett H., Msihid J., Weinreich D., Pavord I.D. Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma // *Respiratory Medicine.* – 2020. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105991
31. Авксентьева М.В. Основы клинко-экономического анализа. Клинико-экономическое обоснование протоколов ведения больных // *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* – 2005. – №11. – С. 23–27.
32. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L., Condemi J.J., Reyes-Rivera I., Zhu J., Rosen K.E., Eisner M.D., Wong D.A., Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial // *Ann Intern Med.* – 2011. – Vol. 154, No.9. – P. 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002. Erratum in: *Ann Intern Med.* – 2019. Vol. 171, No.7. – P. 528.
33. Corren J., Castro M., O'Riordan T., Hanania N.A., Pavord I.D., Quirce S., Chipps B.E., Wenzel S.E., Thangavelu K., Rice M.S., Harel S., Jagerschmidt A., Khan A.H., Kamat S., Maroni J., Rowe P., Lu Y., Amin N., Pirozzi G., Ruddy M., Graham N.M.H., Teper A. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – Vol. 8, No.2. – P. 516–526. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.050.
34. Kaur B.P., Lahewala S., Arora S., Agnihotri K., Panaich S.S., Secord E., Levine D. Asthma: Hospitalization Trends and Predictors of In-Hospital Mortality and Hospitalization Costs in the USA (2001-2010) // *International archives of allergy and immunology.* – 2015. – Vol. 168, No.2. – P. 71–78. DOI: 10.1159/000441687.
35. Саласюк А.С., Фролов М.Ю., Барыкина И.Н. Дупилумаб при тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астме – экономические аспекты применения // *Качествен-*

- ная клиническая практика. – 2019. – №2. – С. 15–24. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10069.
36. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы и атопического дерматита и влияние на него дупилумаба // Качественная клиническая практика. – 2020. – №3. – С. 15–26. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-15-26.
 37. Ушакова Д.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология бронхиальной астмы // Терапия. – 2018. – Т. 2, №20. – С. 90–95.
 38. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // Пульмонология. – 2011. – №6. – С. 87–93. DOI:10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
 39. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А. Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, №4. – С. 437–445. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-4-437-445.
 40. Nenasheva, N., Belevsky, A., Kravchenko, N., Avdeev, S., Emel'yanov, A., Kurbacheva, O., Leschenko, I. Late Breaking Abstract-Preliminary analysis of the data of patients with severe bronchial asthma included in the Russian National Register of Severe Asthma (RSAR) // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54, No.63 suppl. – P. PA4261. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4261.
 41. Nenasheva N., Belevsky A. Characteristics of Patients with Severe Asthma in the Russian Federation-the Russian Severe Asthma Registry // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2019. – Vol. 199. – P. A1337. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A1337.
 42. Колбин А.С., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Фролов М.Ю., Галанкин Т.Л., Алексеева А.А., Добрынина Е.А. Фармакоэкономический анализ применения омализумаба у детей, больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой: данные реальной клинической практики в России // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, №4. – С. 345–353. DOI: 10.15690/рf.v13i4.1606.
 43. Колбин А.С., Фролов М.Ю., Галанкин Т.Л. Фармакоэкономический анализ лечения больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в России // Практическая пульмонология. – 2015. – №4. – С. 10–17.
 44. Куликов А.Ю., Макарова Е.И., Авдеев С.Н., Айсанов Р., Архипов В.В., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Матвеев Н.В., Ненашева Н.М., Федосенко С.В. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата реслизумаб в лечении тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, №1. – С. 50–60. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-50-60.
 45. Толкушин А.Г., Погудина Н.Л., Иванов Д.А., Демко И.В. Клиническо-экономический анализ лечения взрослых пациентов с тяжелой аллергической эозинофильной бронхиальной астмой: меполизумаб и омализумаб // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2019. – №1(35). – С. 74–85. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.074-085.
 46. Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Авдеев С.Н. Сравнительный фармакоэкономический анализ использования генно-инженерных биологических препаратов при лечении больных неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмой // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2019. – Т. 12, №4. – С. 268–278. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.268-278.
 47. Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Карпов О.И. Моделирование влияния иммунобиологических препаратов на экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы // Качественная клиническая практика. – 2019. – №3. – С. 4–12. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10078.

АВТОРЫ

Крысанова Вера Сергеевна – научный сотрудник отдела клинко-экономического анализа ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области»; аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России; преподаватель кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств». ORCID ID: 0000-0002-0547-2088. E-mail: v.krysanova@mail.ru

Ермолаева Алина Дмитриевна – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник отдела мониторинга и анализа лекарственного обеспечения ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», ассистент кафедры организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9082-1010. E-mail: aluska.ru@mail.ru

Ермолаева Татьяна Николаевна – начальник отдела клинко-экономического анализа ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области». ORCID ID: 0000-0002-3615-0292. E-mail: ermolaeva_mzmo@mail.ru

Давыдовская Мария Вафаевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области»; профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8294-0893. E-mail: mdavydovskaya@gmail.com

Кокушкин Константин Александрович – директор ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области»; соискатель кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6758-2389. E-mail: kokushkinka@gmail.com