

DOI: 10.15690/pf.v13i4.1606

А.С. Колбин^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{3, 4, 5}, Е.А. Вишнёва³, М.Ю. Фролов⁶, Т.Л. Галанкин¹, А.А. Алексеева^{3, 4}, Е.А. Добрынина³¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация⁶ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

Фармакоэкономический анализ применения омализумаба у детей, больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой: данные реальной клинической практики в России

345

Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова, профессор кафедры фармакологии медицинского факультета СПбГУ

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, тел.: +7 (921) 759-04-49, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 07.07.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Омализумаб является первым и пока единственным биопрепаратом для лечения бронхиальной астмы (БА), сочетающим высокую эффективность и высокую стоимость. Клинико-экономическая целесообразность применения омализумаба у детей с БА в России ранее не изучалась. **Цель исследования:** произвести клинико-экономическую оценку целесообразности применения омализумаба в качестве дополнительной терапии (к базовой или поддерживающей) у детей с тяжелой неконтролируемой атопической БА в российских экономических условиях. **Методы.** Проведено математическое моделирование лечения БА у детей с повышенной частотой госпитализаций (9 в год) при среднемесячной потребности омализумаба 558 мг/мес. Модель основана на марковских переходах. В модель включены прямые и непрямые затраты, горизонты моделирования составили 2 и 5 лет. Проведены анализы эффективности и полезности затрат, анализ влияния на бюджет. Стабильность полученных результатов подтверждена анализом чувствительности. **Результаты.** При 5-летнем горизонте моделирования стоимость дополнительного года качественной жизни за счет использования омализумаба составила 1 259 185 руб. при «пороге общества платить» 1 341 308 руб. (анализ полезности затрат). Для предотвращения одной госпитализации за счет использования омализумаба при 5-летнем горизонте моделирования необходимо затратить дополнительные 39 821 руб. (анализ эффективности затрат), что сопоставимо со стоимостью госпитализации (43 141 руб.). Общие затраты на лечение 100 детей с БА, из которых 7 получали бы омализумаб, равнялись сумме, на которую можно пролечить 105 детей без омализумаба (анализ влияния на бюджет). **Заключение.** Анализ полезности и эффективности затрат показал, что стратегия «омализумаб плюс стандартная терапия» является экономически целесообразной. Анализ влияния на бюджет не выявил значимой нагрузки на бюджет.

Ключевые слова: фармакоэкономика, математическое моделирование, бронхиальная астма, омализумаб.

(Для цитирования): 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; 13 (4): 345–353. doi: 10.15690/pf.v13i4.1606

ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность бронхиальной астмы (БА) в разных странах мира варьирует в диапазоне от 1 до 18% [1]. Сведения, полученные в рамках эпидемиологического исследования по программе ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, Международное исследование астмы и аллергии у детей), проведенного в Российской Федерации (РФ), демонстрируют, что рас-

пространенность симптомов БА сопоставима в разных регионах страны и составляет от 10,6 до 16,9% [2, 3]. Согласно результатам эпидемиологического исследования GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network, Европейская глобальная сеть по аллергии и бронхиальной астме), распространенность симптомов бронхиальной астмы в 2008–2009 гг. в Москве и Томске у подростков в возрасте 15–17 лет составила 19,9%,

распространенность установленного диагноза — 7,2%; у 5,1% подростков диагноз БА был верифицирован [4]. Эти цифры значительно превышают данные официальной статистики распространенности БА [2, 4].

Проведенный анализ прямых медицинских и косвенных затрат в РФ при БА у детей и взрослых показал, что только на медицинские затраты приходилось 8,5 млрд руб. [5]. Лечение БА — комплексное, складывается из непосредственно медикаментозной терапии, воздействия на факторы риска, обучения пациента и членов его семьи (технике ингаляции и режиму, правилам постоянного мониторинга), мероприятий по исключению триггерных факторов, специфической иммунотерапии и немедикаментозных методов [1–3]. В настоящее время для детей с недостаточным контролем над БА в зависимости от степени тяжести и в соответствии со степенями терапии предусмотрены различные стратегии лечения. Одним из таких вариантов для пациентов с астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения является дополнение к базисной терапии гуманизированных моноклональных антител к иммуноглобулину E — омализумаба [1]. В рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) добавление омализумаба к стандартной терапии клинически значимо уменьшало частоту обострений БА, в некоторых работах было продемонстрировано также снижение потребности в ингаляционных глюкокортикостероидах (ИГКС) [6]. Всего на данный момент известно об 11 РКИ омализумаба, из них в девяти участвовали пациенты в возрасте от 12 до 85 лет (средний возраст 40–43 года) [6], в одном — от 6 до 20 лет [7], в одном — дети 6–11 лет [8]. Результаты всех РКИ хорошо согласу-

ются между собой в выраженности полученных эффектов омализумаба. Клинически значимой зависимости эффекта омализумаба от возраста пациентов в диапазоне 6–85 лет не определяется (в том числе и при стратификации возрастных групп в РКИ, включавших пациентов 12–85 лет), хотя в целом у детей эффективность омализумаба оказывается выше, чем у взрослых [6].

Дополнительные финансовые расходы, связанные с использованием омализумаба как инновационной медицинской технологии, требуют фармакоэкономического обоснования, что и стало целью настоящего исследования [9]. Необходимо также отметить, что наиболее информативными и важными для принятия решений в национальной системе здравоохранения являются результаты клинико-экономических исследований, основанных на данных реальной клинической практики, отражающих эффективность и безопасность лекарственных средств у конкретных больных.

МЕТОДЫ

Математическая модель

Проведена клинико-экономическая экспертиза использования омализумаба для лечения детей с БА в РФ на основе математического моделирования путем анализа соотношений «затраты-полезность» (англ. cost-utility analysis, CUA) и «затраты-эффективность» (англ. cost-effectiveness analysis, CEA). В качестве оценочных показателей использовали коэффициент полезности затрат (CUR) и коэффициент эффективности затрат (CER) с расчетом инкрементальных коэффициентов (ICUR и ICER) [10, 11]. Результаты оценены по показателю «порог готов-

Alexey S. Kolbin^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{3, 4, 5}, Elena A. Vishneva³, Maxim Y. Frolov⁶, Timofey L. Galankin¹, Anna A. Alekseeva^{3, 4}, Elena A. Dobrynina³

¹ I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

³ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

⁶ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

A Pharmaco-Economic Analysis of Treating Severe Uncontrolled Child Asthma with Omalizumab — Actual Russian Clinical Practice Data

Background: Omalizumab is the first and yet the only biopreparation for asthma which combines high efficiency and high cost. The clinical-economic expediency of using omalizumab in asthmatic children has not been previously studied in Russia. **Objective:** Our aim was to evaluate the clinical and economic expediency of using omalizumab as additive treatment (to basic or supporting therapy) in children with severe uncontrolled atopic asthma under the Russian economic conditions. **Methods:** We conducted a mathematical simulation of asthma treatment in children with an increased frequency of hospitalization (9 times per year) with an average monthly omalizumab requirement of 558 mg. The model is based on the Markov chain. The model includes direct and non-direct costs. The planning horizons were 2 and 5 years. We analyzed the efficiency and utility of the costs and their influence on the budget. The stability of received data is proven by sensitivity analysis. **Results:** Over a 5-year planning horizon the cost of an additional year of quality life (due to using omalizumab) was 1,259,185 roubles, while the “society's solvency” is 1341308 roubles (cost utility analysis). It takes 39,820 roubles to prevent one hospitalization with omalizumab over a 5-year planning horizon (cost efficiency analysis), which is comparable to the cost of hospitalization (43,141 roubles). Total costs for treating 100 children with asthma, 7 of which would be treated with omalizumab, were equal to the amount of money which is enough to treat 105 children without omalizumab (analysis of budgetary influence). **Conclusion:** The analyses of cost efficiency and utility have shown that the strategy of using omalizumab together with standard treatment is economically expedient. Budgetary influence analysis has not detected a significant burden on the budget. **Key words:** pharmacoeconomics, mathematical simulation, asthma, omalizumab.

(For citation: Kolbin Alexey S., Namazova-Baranova Leyla S., Vishnyova Elena A., Frolov Maxim Y., Galankin Timofey L., Alekseeva Anna A., Dobrynina Elena A. A Pharmaco-Economic Analysis of Treating Severe Uncontrolled Child Asthma with Omalizumab — Actual Russian Clinical Practice Data. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 345–353. doi: 10.15690/pf.v13i4.1606)

ности общества платить» за дополнительный год качественно прожитой жизни (порог фармакоэкономической целесообразности, англ. cost-effectiveness threshold), рассчитываемый как трехкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения. Дополнительно проведен анализ влияния на бюджет (англ. budget impact analysis, BIA) [11].

Перспектива моделирования

Показатели CUA и SEA рассчитывались с позиции (точки зрения) системы здравоохранения и общества в целом, BIA выполнен только с позиции системы здравоохранения. При моделировании использовали 3,5% ставку дисконтирования затрат и исходов лечения. Ставка дисконтирования недополученного ВВП равнялась ставке рефинансирования по данным Центрального банка РФ за 2015 г. (8,25% в год).

Исходные данные

Моделирование проведено на основании данных об опыте использования омализумаба в Научном центре здоровья детей (НЦЗД) Минздрава России за период 2007–2015 гг. (возраст 6–17 лет, $n = 97$) [данные не опубликованы]; результатов РКИ IA-05EUP (европейская популяция детей в возрасте 6–11 лет, группа омализумаба — $n = 421$, группа плацебо — $n = 192$) [8]; результатов проспективного наблюдательного исследования eXpeRience [12]. Следует отметить, что РКИ IA-05EUP на данный момент является единственным, в котором исследовался эффект омализумаба исключительно в детской популяции [8]. Средний возраст детей в исследовании НЦЗД составил 14 лет, по данным РКИ IA-05EUP — 7 лет. Средняя частота госпитализаций до назначения омализумаба — 9,4 в год по данным НЦЗД, более 2 в год по данным РКИ IA-05EUP. Средняя доза омализумаба 558 мг/мес по данным НЦЗД (в РКИ IA-05EUP не приведена) включена в модель для того, чтобы лучше отразить специфику применения препарата в РФ. Значения остальных параметров моделирования (эффективность омализумаба, доля «респондеров», средние дозировки ИГКС, распределение по полу) в исследованиях НЦЗД и РКИ IA-05EUP принципиально не различались. По данным НЦЗД, омализумаб увеличивал долю детей с частичным или полным контролем над БА (в РКИ IA-05EUP этот показатель эффективности не исследовали). В модель также были включены аналогичные результаты улучшения контроля над БА, полученные в двухлетнем исследовании eXpeRience на преимущественно взрослой (от 12 до 85 лет) популяции больных. По данным НЦЗД, омализумаб позволял снижать среднюю дозу ИГКС у детей. Эти данные согласуются с аналогичным эффектом омализумаба, описанным в РКИ на популяции пациентов в возрасте 12 лет и старше [13]; в модель был включен размер эффекта, полученный в РКИ.

Характеристика затрат и показателей эффективности

Перечень затрат составлен на основании тарифного соглашения территориальных фондов обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу за 2015 г.; программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 г. и на плановый период 2015 и 2016 гг. [14]; государственных закупок [15]; данных государственного реестра предельных отпускных цен [16]. К прямым затратам относили стоимость курса терапии исследуемыми лекарственными средствами; затраты на обследование

перед проведением лечения; стоимость сопутствующей медикаментозной терапии. К непрямым затратам — затраты фонда социального страхования на выплату пособия по временной нетрудоспособности; недополученный за год объем ВВП. Критерии эффективности лечения: QALYs (Quality adjusted life years) — возвращенные годы качественной жизни; частота тяжелых обострений [17]; уровень контроля над БА по стандартному опроснику ACQ (Asthma Control Questionnaire) [18].

Структура модели

Горизонт моделирования составил 2 года и 5 лет. Моделируемая популяция: дети в возрасте от 6 до 17 лет с тяжелой неконтролируемой атопической БА; средняя частота госпитализаций до назначения омализумаба и средняя необходимая доза омализумаба соответствовали данным НЦЗД (см. выше).

Медицинские технологии сравнения

Стратегия 1: стандартная терапия, под которой понимали комбинированную базисную терапию β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) и ИГКС; 35% больных принимали антагонист лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) дополнительно к базисной терапии [8, 19].

Стратегия 2: омализумаб + стандартная терапия.

БА — хроническое заболевание, для моделирования которого наилучшим образом подходят марковские переходы [18]. Для моделирования нами использовано 6 состояний:

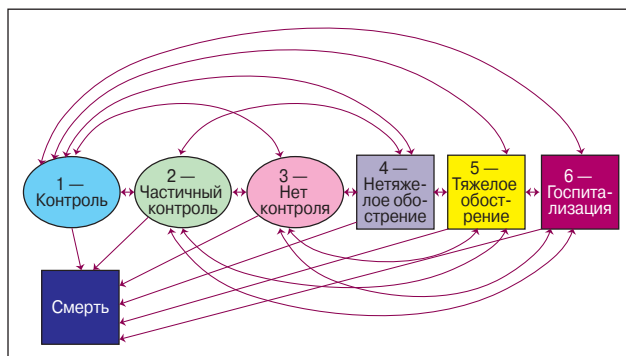
- 1 — полный контроль над БА;
- 2 — частичный контроль над БА;
- 3 — отсутствие контроля над БА;
- 4 — нетяжелое обострение (легкой или средней степени тяжести);
- 5 — тяжелое обострение, не требующее госпитализации;
- 6 — тяжелое обострение, требующее госпитализации [20].

Каждое состояние может переходить в любое другое состояние, длительность состояния от перехода до перехода (цикл) — 1 нед (рис. 1).

Численность моделируемой популяции

Согласно данным Росстата [21] и Минздрава [22, 23] по численности популяции РФ и общей заболеваемости БА, а также данным эпидемиологических исследований

Рис. 1. Структура марковских переходов для неконтролируемой бронхиальной астмы



Примечание. 1–3 — степень контроля над симптомами бронхиальной астмы (контроль, частичный, потеря контроля, согласно опроснику ACQ); 4 — нетяжелое обострение; 5 — тяжелое обострение, не требующее госпитализации; 6 — тяжелое обострение, требующее госпитализации.

Таблица 1. Оценка количества больных тяжелой неконтролируемой атопической БА в Российской Федерации* среди лиц в возрасте 6–17 лет (по данным [2, 3, 5])

Источники данных	Число лиц с БА	Оценка числа лиц с тяжелой неконтролируемой атопической БА
Минздрав России (пациенты, стоящие на учете)	228 403	20 145–21 264
Эпидемиологические исследования	1 516 119	133 722–141 151

Примечание. * — не учтено население Крыма. БА — бронхиальная астма.

[5], выполнена оценка числа детей в возрасте 6–17 лет, больных тяжелой неконтролируемой атопической БА. В то время как у взрослых пациентов распространенность атопического варианта БА составляет 69,3–72,8% [24], у детей данный вариант астмы встречается в 90–95% случаев [2, 3]. Оценка представлена в табл. 1.

Марковские переходы

Марковские переходы для стандартной терапии

Для моделирования клинических состояний (см. рис. 1) у больных неконтролируемой БА, получающих стандартную терапию (высокие дозы ИГКС и ДДБА), использованы матрицы переходов из фармакоэкономического анализа, выполненного J. Willson и соавт. (2014) [20]. При этом каждое состояние было соотнесено с соответствующим ему показателем QALYs:

- 1-е состояние — QALYs 0,937;
- 2 — 0,907;
- 3 — 0,728;
- 4 — 0,649;
- 5 — 0,570;
- 6 — 0,330 [20].

Опираясь на данные НЦЗД (см. выше), для марковского моделирования была проведена адаптация матрицы переходов с увеличением исходной (до назначения омализумаба) частоты госпитализаций до 9,4 в год. Предполагалось, что пациенты при этом получают стандартную терапию в полном объеме.

Марковские переходы стандартной терапии с добавлением омализумаба экстраполированы путем применения к марковским переходам для стандартной терапии известных клинических эффектов омализумаба, описанных выше [8, 12, 13].

Исходы

Клинически значимые обострения

Обострением БА считали острый или подострый эпизод прогрессирующего ухудшения состояния больного, обусловленного обструкцией дыхательных путей [20]. Тяжесть обострения определялась выраженностью симптомов, а также объемом требуемой терапии и длительностью состояния. Таким образом, нетяжелым обострением (легкой и средней степени тяжести — состояние 4 в модели) считали острое ухудшение состояния и появление одного или более симптомов БА, выходящих по выраженности за рамки привычных показателей за предыдущие 2 сут [20], длительностью до 2 сут, требующих использования препаратов скорой помощи (сальбутамол), удвоения дозы базисной терапии на короткий период. Тяжелые обострения длились от 3 сут и более и были разделены на два состояния — не требующие (состояние 5 в модели) и требующие (состояние 6 в модели) госпитализации. Объем терапии при данных состояниях включал препараты скорой помощи, удвоение дозы базисной терапии (будесонид + формотерол (Симбикорт), салметерол + флутиказон (Серетид), соответственно), дополнительное назначение небулайзерной

терапии (будесонид (Пульмикорт) и ипратропия бромид + фенотерол (Беродуал)). При недостаточном эффекте или его отсутствии модель предусматривала объем мероприятий скорой медицинской помощи и купирование астматического статуса (модель 6 — в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии и круглосуточного стационара). Согласно РКИ IA-05EUP, омализумаб снижал частоту тяжелых обострений, не требующих госпитализации, до 24,2% от исходного уровня, а частоту тяжелых обострений с госпитализацией — до 30,5% от исходного уровня [8].

Уровень контроля БА

В РКИ по эффективности препарата Ксолар для лечения астмы в качестве ведущего средства (Evaluate. Xolair for Asthma as Leading Treatment, EXALT) у взрослых пациентов с БА добавление омализумаба статистически значимо улучшало контроль над болезнью по результатам опросника ACQ [20]. В РКИ IA-05EUP у детей данный параметр эффективности не изучался [8], однако в отчете британского Национального института здоровья и ухода (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) за 2013 г. [6] предлагается при фармакоэкономическом моделировании на детской популяции экстраполировать недостающие результаты, в том числе и по улучшению контроля над БА, со взрослых РКИ, включавших пациентов от 12 до 85 лет. Такой же точки зрения на моделирование придерживается и Международная организация фармакоэкономических исследований (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR), опубликовавшая в 2014 г. свою версию фармакоэкономического анализа омализумаба, включая анализ детской популяции [25]. Нами были использованы результаты из двухлетнего международного наблюдательного регистра eXpErience (пациенты 12–85 лет), в котором терапия омализумабом через 48 нед позволяла достигнуть полного контроля над БА у 38,4% пациентов и частично — у 46,6%. Данные состояния оставались стабильными и через 96 нед — 41,1 и 46,0% соответственно [12].

Смертность

Статистика смертности больных БА в РФ неизвестна, поэтому при моделировании была использована экстраполяция риска смерти по сравнению с обычной популяцией у больных БА в Великобритании на основе открытых данных [26]. Средневзвешенный по возрастным группам риск смерти для больных БА вне обострения по отношению к обычной популяции в Великобритании составил 0,8 (что интерпретировалось нами как отсутствие различий), а во время астматического статуса риск смерти был повышен в 5,7 раз. При моделировании нами допускалось, что летальность в состоянии тяжелого обострения с госпитализацией в РФ также повышается в 5,7 раз.

Снижение дозы ИГКС

Как минимум в двух РКИ на взрослых показано снижение на фоне терапии омализумабом дозировки ИГКС

[13, 27]. Убедительные данные для детской популяции пока отсутствуют. В этой связи вероятность снижения дозы ИГКС на фоне терапии омализумабом нами не учитывалась.

Стоимость лекарственных средств

По данным компании-производителя, стоимость одной упаковки омализумаба (150 мг) составляет 16 806,56 руб. По данным НЦЗД, детям требуется в среднем 558 мг омализумаба в месяц; таким образом, средняя стоимость лечения одного ребенка омализумабом в неделю (цикл) составляет 15 630,10 руб.

Стоимость облегчения симптомов β_2 -агонистом короткого действия была рассчитана из частоты необходимых ингаляций, предложенной J. Willson и соавт. [20]. Одним из эффектов омализумаба является снижение числа дней использования β_2 -агонистов короткого действия на 14,4% [28].

Стоимость стандартной терапии приведена в табл. 2.

Стоимость медицинских услуг

Перечень необходимых медицинских услуг составлен на основании утвержденных клинических рекомендаций [29, 30] и отражен в табл. 3. Были включены стоимость стандартной терапии для лечения БА (ИГКС + ДДБА); скорая помощь и госпитализация, обострение, лечение дыхательной недостаточности 2–3-й степени; посещение педиатра, аллерголога-иммунолога/пульмонолога; вызов педиатра на дом; стоимость спирометрии. Частота использования — в зависимости от состояния (см. рис. 1).

Нежелательные явления при лечении омализумабом

В инструкции по применению омализумаба [31] не описываются каких-либо нежелательных явлений, которые могли бы повлечь дополнительные затраты; ни в одном фармакоэкономическом анализе омализумаба таких поправок не делается [6, 25].

Лечение системными ГКС

Зарубежная тактика ведения обострений БА включает безотлагательное назначение ГКС перорально. В РФ имеющаяся педиатрическая клиническая практика придерживается стратегии удвоения дозы базисных препаратов, дополнительного назначения небулайзерной терапии. Системные ГКС назначают в условиях отсутствия других возможностей купирования состояния и при жизнеугрожающих обострениях. В настоящей модели использование системных ГКС подразумевалось для состояния 6 — оказание медицинской помощи при жизнеугрожающем обострении астмы в стационаре (отделении реанимации и интенсивной терапии), стоимость системных ГКС входила в общую стоимость госпитализации, оцениваемой согласно тарифному соглашению обязательного медицинского страхования.

Косвенные (непрямые) затраты на оказание медицинской помощи

При заболевании ребенка больничный лист, согласно законодательству [32], выдается либо одному из родителей, либо опекуну, либо родственнику. Срок больничного листа зависит от возраста ребенка: до 7 лет — на весь

Таблица 2. Стоимость стандартной терапии для лечения бронхиальной астмы (ИГКС + ДДБА)

Торговое наименование	МНН, упаковка (количество доз)	Доза (возраст)	Цена упаковки, руб.	Цена за цикл (7 сут), руб.
Симбикорт	Будесонид 160 мкг + формотерол 4,5 мкг (120 доз)	1500 мкг/сут (\geq 12 лет)	1006,70	1101,08
Серетид	Флутиказон 250 мкг + салметерол 25 мкг (120 доз)	1171 мкг/сут (\geq 12 лет)	1632,10	445,94
Серетид Мультидиск	Флутиказон 250 мкг + салметерол 50 мкг (60 доз)	1171 мкг/сут (\geq 12 лет)	1204,93	658,45
Пульмикорт	Будесонид в суспензии 0,5 мг/мл, 2 мл (20 флаконов)	1500 мкг/сут (< 12 лет)	1028,30	359,91
Сингуляр	Монтелукаст 5 мг (1 таблетка)	1 таблетка в сут (\leq 14 лет)	35,18 (1 таблетка)	42,68
Сингуляр	Монтелукаст 10 мг (1 таблетка)	1 таблетка в сут (\geq 15 лет)	40,68 (1 таблетка)	50,31
Сальбутамол	Сальбутамол, доза 100 мкг (90 доз)	5 ингаляций/сут (\geq 12 лет)	47,40	35,00
Беродуал	Ипратропия бромид + фенотерол, раствор для ингаляций 0,25 мг + 0,5 мг/мл, 20 мл (1 флакон)	1 мл на прием 3 раза/сут (< 12 лет)	210,08	220,58

Примечание. МНН — международное непатентованное название. Симбикорт, Серетид и Серетид Мультидиск были взаимозаменяемы, вероятность использования каждого из них при моделировании считалась одинаковой. При обострении заболевания дозы препаратов Симбикорт, Серетид, Серетид Мультидиск, Пульмикорт, сальбутамол и Беродуал удваивались. ИГКС + ДДБА — ингаляционные глюкокортикостероиды + β_2 -агонисты длительного действия.

Таблица 3. Средняя стоимость всех медицинских услуг за один цикл (7 сут) в зависимости от состояния

Состояние	1	2	3	4	5	6
Стоимость всех медицинских услуг за 7 дней, руб	66,97	98,17	266,87	796,16	4 172,40	24 642,16

Примечание. 1 — полный контроль, 2 — частичный контроль, 3 — отсутствие контроля, 4 — легкое обострение, 5 — тяжелое обострение без госпитализации, 6 — тяжелое обострение, требующее госпитализации.

период заболевания при амбулаторном и стационарном лечении, от 7 до 15 лет — до 15 сут по каждому случаю заболевания при амбулаторном и стационарном лечении, от 16 до 17 лет — до 3 сут по каждому случаю заболевания и только при амбулаторном лечении. При амбулаторном лечении первые 10 сут возмещаются из Фонда социального страхования в полном объеме, при госпитализации — в полном объеме независимо от длительности лечения. Кроме того, в означенный период происходят потери ВВП.

Согласно данным Росстата и Минздрава России, среди 6–17-летних детей с БА доля 6-летних была определена как 7,0%, доля 7–15-летних — как 68,5%, доля 16–17-летних — как 24,5% [21–23]. На основании этих данных в модели рассчитывалась средняя длительность больничного листа взрослого родственника. Считалось, что взрослому родственнику пособие по временной нетрудоспособности выплачивается в размере 100% среднего заработка [32]. Расчет выплат проводился на основе данных Росстата за 2013 г., т. к. данные за 2014–2015 гг. не опубликованы. Было сделано допущение, что тяжелое обострение БА без госпитализации приводит к 3 сут амбулаторного ухода за ребенком (по определению — ухудшение симптоматики БА в течение 3 сут и более, см. выше), легкое и среднее обострение — к 2 сут (по определению — ухудшение симптоматики БА в течение 2 сут, см. выше) [20]. Длительность госпитализации являлась непостоянной моделируемой величиной, но в среднем составляла 14 сут.

Анализ чувствительности

Был проведен многосторонний анализ чувствительности для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям. Значения QALYs меняли в пределах их 95% доверительного интервала. Стоимость лекарственных препаратов и медицинских услуг изменяли в стандартных пределах для такого типа анализа — от -25 до +25% от значений в основном сценарии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы, рассчитаны суммарные затраты при применении сравниваемых стратегий. Критериями эффективности являлись качество жизни («полезность») и частота тяжелых обострений, требующих госпитализации. Наибольшие общие затраты были зафиксированы при применении стратегии омализумаба при горизонте

моделирования 2 года — 2 033 426 руб. (только стандартная терапия — 1 584 416 руб.) и 5 лет — 4 752 074 руб. (только стандартная терапия — 3 780 259 руб.). Как видно из рис. 2 и 3, стратегия с омализумабом уменьшает затраты на медицинские услуги в 2 раза — с 902 863 до 442 622 руб. при двухлетнем моделировании и с 2 162 575 до 1 059 914 руб. при пятилетнем моделировании. Данное снижение происходит за счет уменьшения частоты госпитализаций (см. ниже), на которые приходится более 96% стоимости медицинских услуг.

Как видно из табл. 4, ICUR составил 1 471 412 руб. за дополнительный год качественной жизни при двухлетнем горизонте моделирования и 1 259 185 руб. — при пятилетнем. В первом случае порог готовности платить (1 341 308 руб.) оказался превышен, во втором — нет.

Стратегия лечения омализумабом предотвращала 9,7 случаев тяжелого обострения с госпитализацией у одного пациента в течение 2 лет и 24,4 случая — в течение 5 лет; снижала летальность пациентов на 0,06% в течение 2 лет и на 0,22% в течение 5 лет; снижала процент пациентов с отсутствием контроля над БА на 19,7% по окончании 2 лет моделирования и на 19,5% по окончании 5 лет моделирования.

Предотвращение одной госпитализации в год за счет использования омализумаба стоит дополнительные 46 433 руб. (показатель ICER) при двухлетнем горизонте моделирования или 39 821 руб. при пятилетнем горизонте моделирования (см. табл. 4), что сравнимо со стоимостью самой госпитализации — 43 141 руб. (тарифное соглашение ОМС).

Анализ влияния на бюджет (BIA) выполнен с точки зрения регионального и федерального бюджетов и включает в себя только прямые затраты. Показано, что дополнительные затраты при лечении ~7% детей омализумабом составляли стоимость лечения без омализумаба 5 детей из 100 (табл. 5).

Анализ чувствительности

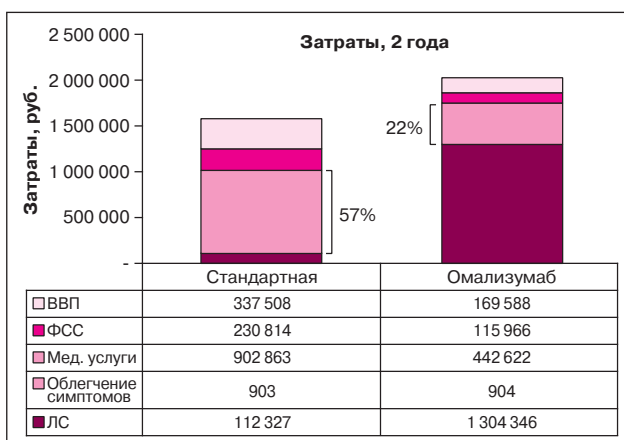
Показатели ICUR и ICER для пятилетнего горизонта моделирования вели себя устойчиво и в 70% итераций не превышали порога готовности общества платить.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Анализы полезности и эффективности затрат показали, что стратегия «омализумаб + стандартная терапия»

Рис. 2. Прямые и косвенные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на одного пациента за 2 года



Примечание. ВВП — внутренний валовой продукт, ФСС — Фонд социального страхования.

Рис. 3. Прямые и косвенные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на одного пациента за 5 лет

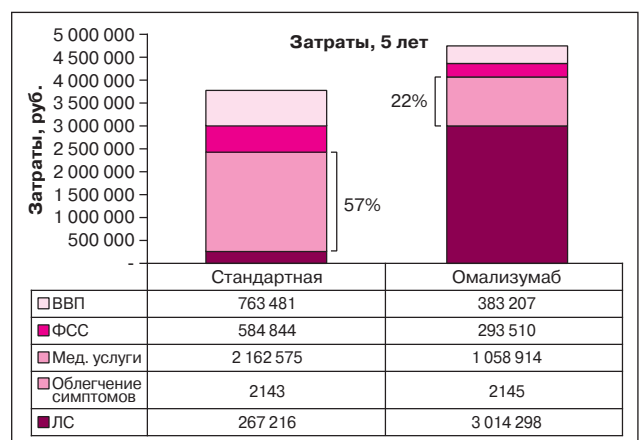


Таблица 4. Коэффициенты «затраты-полезность» и «затраты-эффективность», инкрементальные коэффициенты «затраты-полезность» и «затраты-эффективность»

Показатели	Горизонт моделирования 2 года		Горизонт моделирования 5 лет	
	Стандартная терапия	Омализумаб + стандартная терапия	Стандартная терапия	Омализумаб + стандартная терапия
Общие затраты, руб.	1 584 416	2 033 426	3 780 259	4 752 074
Прирост затрат, руб.	Референтная стратегия	449 009,93	референтная стратегия	971 815,19
Кумулятивная полезность*	1,226	1,532	3,052	3,824
Прирост полезности	Референтная стратегия	0,305	Референтная стратегия	0,772
CUR, руб.	1 291 842	1 327 619	1 238 514	1 242 686
ICUR, руб.	Референтная стратегия	1 471 412	Референтная стратегия	1 259 185
Кумулятивная эффективность (количество госпитализаций)	18,75	9,08	47,28	22,87
Прирост эффективности (снижение количества госпитализаций)	Референтная стратегия	9,67	Референтная стратегия	24,40
CER, руб.	84 493	223 896	79 958	207 757
ICER, руб.	Референтная стратегия	46 433	Референтная стратегия	39 821

Примечание. * — QALYs, дополнительные годы качественной жизни. CUR — соотношение затрат к годам качественной жизни, ICUR — дополнительные затраты за 1 дополнительный год качественной жизни, CER — соотношение затрат к снижению количества госпитализаций, ICER — дополнительные затраты за 1 сниженную госпитализацию.

Таблица 5. Анализ влияния на бюджет из расчета на 100 пролеченных пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (9 госпитализаций в год), горизонт моделирования — 2 года

Сумма прямых затрат на одного пациента за 2 года, руб.	Только стандартная терапия	1 016 093		
	Стандартная терапия + омализумаб	1 747 872		
Доля пациентов, у которых к стандартной терапии добавляется омализумаб		10,0%	7,1%	6,8%
Сумма затрат, руб., при применении	Только стандартная терапия	101 609 339	101 609 339	101 609 339
	Стандартная терапия + омализумаб	108 927 120,32	106 804 963,72	106 585 430
Дополнительные затраты при применении омализумаба		-7 317 781	-5 195 625	-4 976 091
Количество пациентов, которых можно пролечить, если отказаться от омализумаба		-7	-5	-4

является экономически целесообразной. Анализ влияния на бюджет не выявил значимой нагрузки на бюджет.

Обсуждение основного результата исследования

В российских экономических условиях была проведена клинико-экономическая оценка целесообразности применения омализумаба в качестве дополнительной терапии (к базовой или поддерживающей терапии) у детей с тяжелой неконтролируемой атопической формой БА. Важной особенностью настоящего исследования было то, что моделирование проводилось на основании данных об опыте использования омализумаба в НЦЗД Минздрава РФ за период 2007–2015 гг. (n = 97). Омализумаб зарегистрирован как в РФ, так и за рубежом, а с марта 2016 г. введен в РФ в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Рассмотрено два горизонта моделирования — 2 года и 5 лет. При этом сравнивались стратегия лечения только стандартной терапией со стратегией лечения стандартной терапией с добавлением омализумаба. В модель включены прямые и непрямые затраты. Основными параме-

трами эффективности являлись качество жизни и частота тяжелых обострений. Дополнительно оценивался уровень контроля над БА и смертность от БА. Оригинальные марковские переходы, использованные при моделировании, были получены другими авторами на обширной репрезентативной выборке больных БА в контролируемых условиях [20] и адаптированы для наших нужд.

В результате, у детей с высокой частотой госпитализаций (9 в год), средней дозой омализумаба 558 мг/мес ICUR и ICER были ниже «порога готовности общества платить». Стоимость предотвращения одной госпитализации в год составила 46 432,60 руб. при 2-летнем моделировании и 39 820,70 руб. при пятилетнем моделировании. Добавление омализумаба в терапию 6,8–7,1% пациентов обойдется бюджету в дополнительную стоимость, на которую можно пролечить 5 из 100 пациентов только стандартной терапией.

В научной литературе имеются фармакоэкономические оценки целесообразности использования омализумаба за рубежом. Систематизированный обзор по омализумабу NICE [6] приводит результаты шести фармакоэкономиче-

ских исследований. Все шесть исследований включали в себя взрослые популяции больных неконтролируемой БА, при этом дети 12–17 лет учитывались «как взрослые», с минимальными поправками на возраст или без поправки. В пяти из шести исследований в качестве основного параметра оценивался ICUR, при этом его оценка в разных работах значительно варьировала. Только в одном исследовании, с перспективы здравоохранения Канады, омализумаб был признан экономически целесообразным у всех больных с неконтролируемой БА [33]. В двух исследованиях сделано заключение о возможной экономической целесообразности использования омализумаба в подгруппе тяжелых больных в США [34] и Швеции [35]. Еще в одной работе использование омализумаба в США было признано нецелесообразным до тех пор, пока производитель не добьется существенного снижения цены препарата [36]. В двух работах сделано заключение об экономической нецелесообразности омализумаба в США [37] и в Италии [38]. NICE приводит собственные фармакоэкономические оценки и признает омализумаб экономически целесообразным с перспективы здравоохранения Великобритании, но только для подгрупп тяжелых пациентов [6]. Один из последних фармакоэкономических анализов был выполнен ISPOR в 2014 г. с перспективы здравоохранения Евросоюза и Великобритании [25]. Омализумаб признан экономически целесообразным как для взрослых, так и для детей с тяжелой формой БА [25]. При этом отдельный анализ был проведен только для детей в возрасте 6–11 лет, тогда как дети 12–17 лет были отнесены ко взрослой популяции.

Таким образом, данное фармакоэкономическое исследование, проведенное с позиции здравоохранения в России, согласуется с фармакоэкономическими оценками, полученными в других странах: использование омализумаба является целесообразным в подгруппах тяжелых пациентов. Отличием работы является создание отдельной модели для детей 6–17 лет на основе данных о российской педиатрической практике лечения БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия «омализумаб плюс стандартная терапия» является экономически целесообразной у детей с высокой потребностью в оказании скорой медицинской помощи и госпитализациях. Оценочная доля таких детей не превышает 7,1% среди детей с БА, использование

омализумаба у данной подгруппы не приведет к значимой нагрузке на бюджет.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

За последние 3 года А.С. Колбин участвовал в научно-исследовательских работах с последующей подготовкой отчетов по оценке медицинских технологий, написании статей и подготовке презентаций по клинико-экономическому анализу для следующих компаний (в алфавитном порядке): Аллерган, Амджен, Астеллас, Берингер Ингельхайм, Новартис, Ново Нордиск, Пфайзер, Рош, Р-фарма, Санофи-Авентис.

В 2014 г. Л.С. Намазова-Баранова принимала участие в работе по гранту РФФИ «Разработка моделей, алгоритмов и экспериментальных программных средств комплексной системы подготовки индивидуальных программ управления рисками возникновения заболевания и анализа состояния здоровья на основе технологий удаленного медицинского мониторинга (на примере педиатрии)».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

А.С. Колбин <http://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

Л.С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.А. Вишнёва <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

М.Ю. Фролов <http://orcid.org/0000-0002-0389-560X>

Т.Л. Галанкин <http://orcid.org/0000-0002-8784-856X>

А.А. Алексеева <http://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

Е.А. Добрынина <http://orcid.org/0000-0002-3696-3293>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- ginasthma.org [Internet]. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [updated 2016; cited 2016 Aug 21]. Available from: <http://ginasthma.org/>.
- Аллергия у детей: от теории — к практике / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России; 2010–2011. — 668 с. [Allergiya u detei: ot teorii — k praktike. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2010–2011. 668 p. (In Russ.)]
- Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., и др. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №4. — С.60–72. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, et al. Infant asthma: key principles of control attainment in the modern stage. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):60–72. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v10i4.756.
- Намазова-Баранова Л.С., Огородова Л.М., Томилова А.Ю., и др. Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков // *Педиатрическая фармакология*. — 2009. — Т.6. — №3. — С.59–65. [Namazova-Baranova LS, Ogorodova LM, Tomilova AY, et al. Prevalence of asthma-like symptoms and diagnosed asthma in the population of adolescents. *Pediatric pharmacology*. 2009;6(3):59–65. (In Russ.)]
- Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации / Бюллетень Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению Федерального собрания Российской Федерации. — М.: ФЛСТЭК; 2010. — 16 с. [Sotsial'no-ekonomicheskoe bremya bronkhial'noi astmy i khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh v Rossiiskoi Federatsii. Byulleten' Ekspertnogo soveta po zdavookhraneniyu Komiteta Soveta Federatsii po sotsial'noi politike i zdavookhraneniyu Federal'nogo sobraniya Rossiiskoi Federatsii. Moscow: FOLSTEK; 2010. 16 p. (In Russ.)]
- nice.org.uk [Internet]. *Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma (review of technology appraisal guidance 133 and 201)*. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2013. 64 pp.
- Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-ige) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;354(11):1005–1015. doi: 10.1056/nejmoa1009705.
- Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1210–1216. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.021.

9. Основные понятия в оценке медицинских технологий. Методическое пособие / Под ред. А.С. Колбина, С.К. Зырянова, Д.Ю. Белоусова. — М.: Издательство «ОКИ»; 2013. — 42 с. [Osnovnyye ponyatiya v otsenke meditsinskikh tekhnologii. Metodicheskoe posobie. Ed by A.S. Kolbin, S.K. Zyryanov, D.Yu. Belousov. Moscow: Izdatel'stvo «OKI»; 2013. 42 p. (In Russ.)]
10. Приказ Минздрава РФ от 27 мая 2002 г. № 163 «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения». [Federal Law of Russian Federation №163 of 27 May 2002. «Ob utverzhdenii otraslevogo standarta «Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya». (In Russ.)] Доступно по: <http://www.webapteka.ru/phdocs/doc2667.html>. Ссылка активна на 20.07.2016.
11. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR task force on good research practices — budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336–347. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x.
12. Braunstahl GJ, Chen C, Maykut R, et al. The eXpeRIence registry: The real-world effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013;107(8):1141–1151. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.017.
13. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18(2):254–261. doi: 10.1183/09031936.01.00092101.
14. spboms.ru [интернет]. Официальный сайт Территориального фонда ОМС Санкт-Петербурга [Official website of Territorial'nogo fonda OMS Sankt-Peterburga. (In Russ.)] Доступно по: <https://spboms.ru/>. Ссылка активна на 20.07.2016.
15. zakupki.gov.ru [интернет]. Официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок. [Official website of Edinoi informatsionnoi sistemy v sfere zakupok. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>. Ссылка активна на 20.07.2016.
16. grls.rosminzdrav.ru [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств. Безопасность лекарственных препаратов. [Государственный реестр лекарственных средств. Безопасность лекарственных препаратов. (In Russ.)] Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Ссылка активна на 20.07.2016.
17. EuroQol Group. EuroQol — a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199–208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9.
18. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902–907. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x.
19. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671–678. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02522.x.
20. Willson J, Bateman ED, Pavord I, et al. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β -agonists. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(4):447–459. doi: 10.1007/s40258-014-0107-8.
21. gks.ru [интернет]. Федеральная служба государственной статистики. Официальная статистика. [Federal State Statistics Service. Russia in figures. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.gks.ru/>. Ссылка активна на 20.07.2016.
22. Минздрав РФ. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2014 году. Статистические материалы. Часть VI. — М.; 2015. — 145 с. [Minzdrav RF. Obshchaya zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii (0–14 let) v 2014 godu. Statisticheskie materialy. V.4. Moscow; 2015. 145 p. (In Russ.)]
23. Минздрав РФ. Общая заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2014 году. Статистические материалы. Часть X. — М.; 2015. — 149 с. [Minzdrav RF. Obshchaya zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii (15–17 let) v 2014 godu. Statisticheskie materialy. V.10. Moscow; 2015. 149 p. (In Russ.)]
24. Чучалин А.Г. Пульмонология. Национальные руководства. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 957 с. [Chuchalin AG. Pul'monologiya. Natsional'nye rukovodstva. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 957 p. (In Russ.)]
25. Faria R, McKenna C, Palmer S. Optimizing the position and use of omalizumab for severe persistent allergic asthma using cost-effectiveness analysis. *Value Health*. 2014;17(8):772–782. doi: 10.1016/j.jval.2014.07.009.
26. Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: A national United Kingdom database analysis. *Respir Med*. 2007;101(8):1659–1664. doi: 10.1016/j.rmed.2007.03.006.
27. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):632–638. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.1916.x.
28. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma*. 2012;49(2):144–152. doi: 10.3109/02770903.2011.648296.
29. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой. — М.: Союз педиатров России; 2016. — 33 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi detyam s bronkhial'noi astmoi. Moscow; 2016. 33 p. (In Russ.)]
30. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1119н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи детям при астме». [Federal Law of Russian Federation №1119н of 20 December 2012. «Ob utverzhdenii standarta skoroi meditsinskoj pomoshchi detyam pri astme». (In Russ.)] Доступно по: <http://base.garant.ru/70338538/>. Ссылка активна на 20.07.2016.
31. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. — М.: МинздравРФ; 2014. [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Ksolar liofilizata dlya prigotovleniya rastvora dlya podkozhnogo vvedeniya, 150 mg. Moscow: MinzdravRF; 2014. (In Russ.)]
32. Федеральный закон от 29 декабря 2006 г. N 255-ФЗ «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» (с изменениями и дополнениями). [Federal Law of Russian Federation №255-F3 of 29 December 2006. «Ob obyazatel'nom sotsial'nom strakhovanii na sluchai vremennoi netrudospobnosti i v svyazi s materinstvom» (as amended and supplemented). (In Russ.)] Доступно по: <http://base.garant.ru/12151284/#help>. Ссылка активна на 20.07.2016.
33. Brown R, Turk F, Dale P, Bousquet J. Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy*. 2007;62(2):149–153. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01310.x.
34. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):265–269. doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.049.
35. Dewilde S, Turk F, Tambour M, Sandstrom T. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1765–1776. doi: 10.1185/030079906x132389.
36. Wu AC, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. Cost-effectiveness of omalizumab in adults with severe asthma: results from the Asthma Policy Model. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1146–1152. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.055.
37. Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. The costs and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective. *Allergy*. 2010;65(9):1141–1148. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02336.x.
38. Dal Negro RW, Pradelli L, Tognella S, et al. Cost-utility of adding omalizumab in difficult-to-treat allergic asthma in Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011;43(2):45–53.