

# Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата реслизумаб в лечении тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей

А.Ю.Куликов<sup>1</sup>, Е.И.Макарова<sup>1</sup>, С.Н.Авдеев<sup>1,2</sup>, З.Р.Айсанов<sup>3</sup>, В.В.Архипов<sup>4</sup>, А.В.Емельянов<sup>5</sup>, Н.И.Ильина<sup>6</sup>, О.М.Курбачева<sup>6</sup>, Н.В.Матвеев<sup>7</sup>, Н.М.Ненашева<sup>4</sup>, С.В.Федосенко<sup>7</sup>

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;
- 7 – Общество с ограниченной ответственностью «Тева»: 115054, Москва, ул. Валовая, 35

## Информация об авторах

**Куликов Андрей Юрьевич** – д. э. н., профессор кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (968) 879-88-02; e-mail: 7677041@mail.ru

**Макарова Елена Ивановна** – аспирант кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 619-40-42; e-mail: elena.kilimanova@gmail.com

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., член-корреспондент Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Айсанов Заурбек Рамазанович** – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 506-06-97; e-mail: aisanov@mail.ru

**Архипов Владимир Владимирович** – д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (985) 190-17-00; e-mail: 1901700@gmail.com

**Емельянов Александр Викторович** – д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 900-03-32, e-mail: emelav@inbox.ru

**Ильина Наталья Ивановна** – д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (985) 763-68-65; e-mail: instimmun@yandex.ru

**Курбачева Оксана Михайловна** – д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (916) 673-69-82; e-mail: kurbacheva@gmail.com

**Матвеев Николай Валентинович** – д. м. н., менеджер по оценке технологий здравоохранения Общества с ограниченной ответственностью «Тева»; тел.: (916) 960-00-20; email: matv@sandy.ru

**Ненашева Наталья Михайловна** – д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 723-69-27; e-mail: 1444031@gmail.com

**Федосенко Сергей Вячеславович** – д. м. н.; старший медицинский советник Общества с ограниченной ответственностью «Тева»; тел.: (913) 810-23-11; e-mail: s-fedosenko@mail.ru

## Резюме

Стоимость терапии больных тяжелой бронхиальной астмой (БА) превышает 50 % общих затрат на оказание медицинской помощи при БА, что является серьезным социально-экономическим бременем как для больных, так и для общества в целом. Бронхиальная эозинофильная инфильтрация по праву считается одним из важнейших элементов в патогенезе тяжелой БА Т2-эндотипа. Количество эозинофилов в крови и мокроте коррелирует с тяжестью БА и является независимым фактором риска развития обострений БА. Использование современных методов биомаркерной диагностики у больных тяжелой БА позволяет проводить персонализированную коррекцию иммунологических нарушений с помощью высокоспецифичных таргетных препаратов. До недавнего времени в России был зарегистрирован лишь один таргетный лекарственный препарат (ЛП) для терапии БА – омализумаб, основной мишенью которого является свободный иммуноглобулин E. В апреле 2017 г. в России зарегистрирован еще один таргетный ЛП Синкейро (реслизумаб) – гуманизированное моноклональное антитело против интерлейкина-5 (IL-5). **Целью** исследования явилась фармакоэкономическая оценка применения ЛП реслизумаб при лечении больных тяжелой БА с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей в сравнении с использованием ЛП омализумаб. **Материалы и методы.** В группе больных тяжелой БА, имеющих показания к назначению омализумаба и реслизумаба, на основании литературных данных проводилось не прямое сравнение эффективности обоих указанных ЛП и сравни-

тельная оценка затрат на терапию тяжелой БА препаратами омализумаб (Ксолар) и реслизумаб (Синкейро), ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА), амбулаторное лечение, компенсацию обострений и побочных эффектов ЛП. Фармакоэкономическое исследование выполнено с применением анализов «затраты – эффективность» и влияния на бюджет. **Результаты.** По результатам анализа «затраты – эффективность» установлено, что терапия тяжелой БА с использованием реслизумаба является доминантной по сравнению с омализумабом с учетом снижения частоты обострений, при которых требуется назначение системных ГКС. По результатам анализа влияния на бюджет показано, что при переводе 100 пациентов с терапии омализумабом на терапию с использованием ЛП реслизумаб экономия бюджетных средств составляет 51,99 млн руб. за 1 год (снижение общих прямых затрат на лечение тяжелой БА – 36,6%). **Заключение.** По результатам фармакоэкономического исследования продемонстрировано экономическое преимущество реслизумаба в сравнении с омализумабом при терапии тяжелой эозинофильной БА. **Ключевые слова:** фармакоэкономика, реслизумаб, тяжелая бронхиальная астма, эозинофилия, моноклональные антитела, интерлейкин-5, анализ влияния на бюджет, анализ «затраты – эффективность».

Для цитирования: Куликов А.Ю., Макарова Е.И., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Матвеев Н.В., Ненасшева Н.М., Федосенко С.В. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата реслизумаб в лечении тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 50–60. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-50-60

## Pharmacoeconomic analysis of therapy with reslizumab in severe eosinophilic asthma

Andrey Yu. Kulikov<sup>1</sup>, Elena I. Makarova<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup>, Zaurbek R. Aisanov<sup>3</sup>, Vladimir V. Arkhipov<sup>4</sup>, Aleksandr V. Emel'yanov<sup>5</sup>, Natal'ya I. Il'ina<sup>6</sup>, Oksana M. Kurbacheva<sup>6</sup>, Nikolay V. Matveev<sup>7</sup>, Natal'ya M. Nenasheva<sup>4</sup>, Sergey V. Fedosenko<sup>7</sup>

1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;

3 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;

4 – Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia;

5 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia;

6 – Federal Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478, Russia;

7 – Teva LLC: ul. Valovaya 35, Moscow, 115054, Russia

### Author information

**Andrey Yu. Kulikov**, Doctor of Economics, Professor, Department of Organization of Drug Provision and Pharmacoeconomics, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (968) 879-88-02; e-mail: 7677041@mail.ru

**Elena I. Makarova**, Postgraduate Student, Department of Organization of Drug Provision and Pharmacoeconomics, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (925) 619-40-42; e-mail: elena.kilimanova@gmail.com

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Deputy Director for Science, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (925) 506-06-97; e-mail: aisanov@mail.ru

**Vladimir V. Arkhipov**, Doctor of Medicine, Professor, Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (985) 190-17-00; e-mail: 1901700@gmail.com

**Aleksandr V. Emel'yanov**, Doctor of Medicine, Professor, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 900-03-32, e-mail: emelav@inbox.ru

**Natal'ya I. Il'ina**, Doctor of Medicine, Professor, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (985) 763-68-65; e-mail: instimmun@yandex.ru

**Oksana M. Kurbacheva**, Doctor of Medicine, Professor, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 673-69-82; e-mail: kurbacheva@gmail.com

**Nikolay V. Matveev**, Doctor of Medicine, Health Technology Assessment Manager, Teva LLC; tel.: (916) 960-00-20; email matv@sandy.ru

**Natal'ya M. Nenasheva**, Doctor of Medicine, Professor, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 723-69-27; e-mail: 1444031@gmail.com

**Sergey V. Fedosenko**, Doctor of Medicine, Senior Medical Advisor, Teva LLC; tel.: (913) 810-23-11; e-mail: s-fedosenko@mail.ru

### Abstract

**The aim** of this study was pharmacoeconomic evaluation of treatment with reslizumab compared to omalizumab in severe eosinophilic asthma. **Methods.** The study was based on indirect comparison between omalizumab and reslizumab in patients with severe asthma using published data. Costs of treatment with omalizumab, reslizumab, combinations of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists (ICS/LABA), outpatient treatment, treatment of exacerbations and adverse events were also compared. Cost-effectiveness analysis and budget impact analysis were used. **Results.** According to results of cost-effectiveness analysis, therapy with reslizumab dominated over therapy with omalizumab in patients with severe asthma in term of exacerbation rate requiring treatment with systemic steroids. According to results of budget impact analysis, switching of 100 patients from omalizumab to reslizumab could save RUB 51.99 million per year that corresponds to 36.6% reduction in general direct costs for treatment of severe asthma. **Conclusion.** The results of this study demonstrated economic advantage of reslizumab over omalizumab in patients with severe eosinophilic asthma.

**Key words:** pharmacoconomics, reslizumab, severe asthma, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, monoclonal antibodies, interleukin-5, direct costs.

For citation: Kulikov A.Yu., Makarova E.I., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Emel'yanov A.V., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Matveev N.V., Nenasheva N.M., Fedosenko S.V. Pharmacoeconomic analysis of therapy with reslizumab in severe eosinophilic asthma. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 50–60 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-50-60

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных хронических заболеваний в мире. Согласно официальным данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в России в 2016 г. число больных, страдающих БА, составило 1 515 тыс.<sup>1</sup>, при этом около 1/3 из них – пациенты с тяжелой формой течения БА [1]. Тяжелая БА представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Данной формой заболевания в мире обусловлено в среднем 250 тыс. летальных исходов в год [2]. Как правило, по сравнению с больными БА легкой и среднетяжелой степени, пациенты с тяжелой формой БА в 15 раз чаще обращаются за неотложной помощью и в 20 раз чаще попадают в стационар, что сопровождается существенными расходами из бюджета здравоохранения [1, 2].

Тяжелая БА – гетерогенное заболевание, при котором на основании особенностей иммунологической характеристики воспаления у разных больных выделяются несколько эндотипов [2, 3]. При этом некоторые формы БА (аллергическая, неаллергическая, аспириновая и др.) могут характеризоваться повышенным содержанием эозинофилов в ткани легких, мокроте и крови [3, 4]. Эозинофилы играют важную роль в патогенезе бронхиального воспаления у больных БА. Инфильтрация бронхиальной стенки активированными эозинофилами является существенным фактором, способствующим ремоделированию дыхательных путей вследствие повреждения бронхолегочного эпителия, утолщения стенки бронхов, развития фиброза и ангиогенеза. Увеличение количества эозинофилов в крови и мокроте коррелирует с увеличением тяжести БА и является независимым фактором риска развития обострений БА [3, 5]. В основе развития БА с эозинофилией лежат механизмы, обуславливающие развитие Th2-цитокинового типа воспаления под влиянием не только аллергических (через активацию Th2-клеток), но и иных (неспецифических) триггеров (благодаря секреции цитокинов Th2-профиля врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC-2-клетки)) [4]. При этом провоспалительный интерлейкин (IL)-5 является ключевым медиатором в созревании, мобилизации и активации эозинофилов. При ингибировании IL-5 у пациентов с БА резко снижается количество эозинофилов в крови и мокроте [3–7].

Основная цель лечения БА любой степени тяжести – достижение и поддержание контроля над заболеванием. В Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (*Global Initiative for Asthma* (GINA), 2014–2017) для больных тяжелой БА предусматривается терапия 4-й и 5-й ступеней, т. е. назначение высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -адреномиметиками (длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА)), к которым могут быть добавлены тиотропия бромид, антагонисты рецепторов лейко-

тринов, пролонгированные теофиллины, системные ГКС (сГКС) и препараты таргетной терапии (антитела к иммуноглобулину (Ig) E или IL-5) [7]. В связи с тем, что по меньшей мере у 40 % пациентов с тяжелой БА прием высоких доз иГКС / ДДБА не в состоянии обеспечить контроль над БА [8], в последнее время все большее значение приобретает таргетная терапия, нацеленная на отдельные звенья патогенеза БА [2, 9]. До недавнего времени в России был зарегистрирован лишь один иммунобиологический лекарственный препарат (ЛП) для лечения БА – омализумаб (Ксолар), содержащий рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела против IgE<sup>2</sup>. Поэтому появление нового таргетного препарата для терапии тяжелой БА является весьма актуальным. Реслизумаб – гуманизированное антитело против IL-5 – связывается с циркулирующим IL-5, препятствуя его взаимодействию со специфическим рецептором и реализации провоспалительных эффектов, ассоциированных с развитием неконтролируемой эозинофилии в дыхательных путях больного БА. Хотя омализумаб и реслизумаб ориентированы на разные биологические мишени, очевидно, что оценка их эффективности во многом связана с мониторингом одних и тех же биомаркеров (периостин, эозинофилы крови и выдыхаемый оксид азота), уровень которых отражает активность эозинофильного воспаления. При этом клиническая эффективность обоих указанных ЛП наиболее полно реализуется при БА с эозинофильным типом бронхиального воспаления [10, 11].

С учетом широкой распространенности БА, высокой социальной значимости тяжелой формы этого заболевания, а также ограниченными возможностями бюджета системы здравоохранения появление нового ЛП для лечения тяжелой БА явилось основанием для проведения фармакоэкономического исследования данного препарата.

Целью настоящего исследования являлась фармакоэкономическая оценка применения реслизумаба при лечении тяжелой БА с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей в сравнении с омализумабом.

## Материалы и методы

В качестве препарата сравнения использовался омализумаб, который до последнего времени был единственным препаратом моноклональных антител, зарегистрированным в РФ для терапии тяжелой аллергической БА. У значительной части больных, получающих терапию омализумабом, отмечается высокое содержание эозинофилов в периферической крови, что также является показанием к назначению реслизумаба [11].

Оценка эффективности реслизумаба проводилась на основании данных метаанализа, представленного в Кокрановском обзоре [12]. В данной рабо-

<sup>1</sup> <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god>

<sup>2</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=52c5f6b2-a88d-44f5-b254-b55843df3502&t/](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=52c5f6b2-a88d-44f5-b254-b55843df3502&t/)

те для оценки влияния реслизумаба на частоту обострений, при которых требуется назначение сГКС, использованы 2 исследования с одинаковым дизайном, описанные в работе [10]. В указанных исследованиях принимали участие взрослые пациенты (средний возраст – около 48 лет) преимущественно с тяжелой БА с эозинофилией; терапия реслизумабом проводилась в течение 52 нед. (последняя инъекция реслизумаба выполнялась на 48-й неделе). Эффект реслизумаба сравнивался с плацебо. При этом на протяжении всего исследования пациенты в обеих группах получали адекватную тяжести заболевания базисную терапию, включая иГКС.

Эффективность омализумаба оценивалась на основании исследования [13], которое было наиболее близко к исследованию [5] по своему дизайну и конечной точке – снижению числа обострений с необходимостью назначения (или увеличения дозы) сГКС. Данное исследование проводилось в течение 48 нед. при участии пациентов (средний возраст – 43–45 лет) с тяжелой атопической БА; эффект омализумаба сравнивался с плацебо. Помимо омализумаба или плацебо, пациенты обеих групп получали стандартную базисную терапию, включая адекватные тяжести БА дозы иГКС.

Несмотря на очевидные различия в показаниях к применению реслизумаба и омализумаба, в исследовании [11] убедительно продемонстрировано, что у значительного числа больных атопической БА с высоким уровнем IgE, которым показан омализумаб, отмечается также высокий уровень эозинофилов в периферической крови. Доля таких пациентов (которым могут быть показаны и омализумаб, и реслизумаб) составляет до 50 % общего числа больных, которым показан омализумаб. При этом по результатам данного исследования установлено, что в группе лиц с низким содержанием эозинофилов (т. е. при отсутствии показаний к назначению реслизумаба) эффективность омализумаба в отношении снижения частоты обострений, при которых требуется назначение сГКС, не отличается от группы плацебо [11].

Сравнительная оценка затрат на терапию тяжелой БА препаратами сравнения (омализумаб и реслизумаб) производилась с учетом стоимости иГКС / ДДБА, амбулаторного лечения, затрат на компенсацию обострений и побочных эффектов.

Затраты на годовой курс терапии омализумабом рассчитывались на основании предельной зарегистрированной цены (без НДС), согласно данным реестра жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП)<sup>3</sup>. Для реслизумаба использована планируемая к регистрации стоимость препарата, представленная производителем.

Режим дозирования реслизумаба определялся на основании инструкции по медицинскому применению препарата Синкейро из расчета 3 мг на 1 кг массы тела пациента, 1 раз в 4 недели<sup>4</sup>.

Для омализумаба доза и частота применения определялись, исходя из массы тела пациента и уровня IgE в сыворотке крови (450 МЕ / мл) по расчетным таблицам, приведенным в инструкции по медицинскому применению<sup>5</sup>.

С учетом результатов исследования [14] (Испания), по результатам которого среднее значение IgE в группе больных тяжелой БА составило 473 МЕ / мл, для расчета дозировки омализумаба в качестве уровня IgE выбрано значение 450 МЕ / мл.

Масса тела пациента для двух сравниваемых альтернатив была принята равной 80 кг, что соответствует показателю, принятому для российского фармакоэкономического исследования ЛП омализумаб [15]. При этом в исследовании [13] среднее значение массы тела пациентов, получавших омализумаб, составило 86–88 кг. При этом согласно действующей инструкции по медицинскому применению препарата омализумаб, при уровне IgE 450 МЕ / мл необходимая доза омализумаба не изменяется для массы тела пациентов от 71 до 90 кг, в связи с чем изменение массы тела в указанных пределах не может повлиять на результат фармакоэкономического исследования.

С учетом различия в эффективности омализумаба и реслизумаба для клинко-экономического анализа выбран метод «затраты – эффективность». Кроме того, был выполнен анализ влияния на бюджет.

## Результаты и обсуждение

### Выбор целевой популяции

В качестве сравниваемых альтернатив выступали препараты реслизумаб и омализумаб. Несмотря на то, что механизм действия реслизумаба (антитела к IL-5) отличается от такового у омализумаба, необходимо учитывать, что у значительного числа больных тяжелой аллергической БА с высоким уровнем сывороточного IgE наблюдается повышенный уровень эозинофилов в мокроте и крови, что потенциально предполагает наличие показаний к назначению как анти-IgE-препарата омализумаб, так и анти-IL-5-препарата реслизумаб [16]. В исследовании [11] продемонстрировано, что у 53,5 % пациентов с БА, получавших омализумаб, уровень эозинофилов составил  $\geq 260$  клеток в 1 мкл. При этом среднее содержание эозинофилов в группе больных с высокой эозинофилией крови ( $\geq 260$  клеток в 1 мкл) составило 535 клеток в 1 мкл. Таким образом, можно обоснованно предположить, что значительная доля больных БА, которым назначался омализумаб, имеют также показания к назначению реслизумаба, а именно – повышенное число эозинофилов в периферической крови.

В исследовании [11] также продемонстрировано, что эффективность омализумаба достоверно отличалась от плацебо лишь в подгруппе больных с высо-

<sup>3</sup> <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>

<sup>4</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d2f201db-73ab-465c-afb8-3a04f78e1608&t=de44f99a-7113-48d5-829d-1b44b751c975](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d2f201db-73ab-465c-afb8-3a04f78e1608&t=de44f99a-7113-48d5-829d-1b44b751c975)

<sup>5</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=52c5f6b2-a88d-44f5-b254-b55843df3502&t/](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=52c5f6b2-a88d-44f5-b254-b55843df3502&t/)

ким уровнем эозинофилов крови, т. е. практически в той же группе пациентов с тяжелой БА, которым показан и реслизумаб. В подгруппе больных БА с низким уровнем эозинофилии (< 260 клеток в 1 мкл) при терапии омализумабом частота обострений БА достоверно не снижалась ( $p = 0,54$ ).

В связи с этим фармакоэкономическое сравнение двух моноклональных антител для лечения тяжелых форм БА можно считать обоснованным.

На основании приведенных данных, а также инструкций по медицинскому применению<sup>6</sup>, целевая популяция для настоящего фармакоэкономического исследования определена следующим образом: пациенты старше 18 лет, страдающие тяжелой БА, не контролируемой высокими дозами иГКС, с числом эозинофилов в периферической крови  $\geq 400$  клеток в 1 мкл и уровнем IgE 450 МЕ / мл.

### Сравнительный анализ эффективности

На следующем этапе проведения фармакоэкономического исследования произведен информационный поиск сравнительных исследований эффективности ЛП реслизумаб и омализумаб. Поисковый запрос проводился с использованием следующих ключевых слов: *clinical trial, anti-interleukin-5* или *anti-IL-5, reslizumab, monoclonal antibody, omalizumab, asthma*, тяжелая бронхиальная астма, моноклональные антитела, реслизумаб, Синкейро, омализумаб, Ксолар, эффективность, клиническое исследование и др. Информационный поиск проводился по базе данных «Российская медицина» Центральной научной медицинской библиотеки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский госу-

дарственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научной электронной библиотеки *Elibrary.ru*, а также в поисковых ресурсах *PubMed, Google* и т. д.

В процессе поиска найдено около 300 публикаций. Затем были исключены дублирующие публикации и исследования, не относящиеся к проблеме лечения тяжелой БА с применением препаратов группы моноклональных антител, а также публикации предварительных результатов. Для включения в анализ исследования должны были содержать данные о частоте обострений и побочных эффектов, а также качестве жизни (КЖ) в разделе «Результаты и обсуждение». Уровень доказательности определялся согласно шкалам оценки уровней доказательности результатов клинических исследований ЛП и оценки уровней убедительности доказательств клинических исследований ЛП. В первую очередь выбирались исследования с уровнем доказательности А или В: доказательства, обобщенные в систематическом обзоре, метаанализе, и доказательства, полученные в проспективных рандомизированных клинических исследованиях соответственно. В случае отсутствия таковых рассматривались исследования с меньшим уровнем доказательности.

Результаты были сведены в специальную таблицу для анализа и подвергались экспертной оценке (табл. 1). В итоге для дальнейшего анализа было отобрано 16 публикаций. Все они представляли собой сравнение препаратов реслизумаб или омализумаб с плацебо. Все препараты, включая плацебо, применялись совместно со стандартной терапией – как правило, это были высокие дозы иГКС / ДДБА.

Таблица 1  
Исследования, использованные для сравнения эффективности омализумаба и реслизумаба

Table 1  
Studies included in the cost-effectiveness analysis of omalizumab and reslizumab

| Источник | Число пациентов, n | Дизайн исследования   | Продолжительность, нед. | Возраст пациентов, годы | Альтернатива сравнения  | Критерий эффективности   |
|----------|--------------------|---|-------------------------|-------------------------|---|--|
| [17]     | 419                | Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое с международным участием | 28                      | 12–75                   | Омализумаб + СТ<br>Плацебо + СТ   | КЖ по AQLQ<br>Число обострений, RR обострений и исходы (госпитализации, внеплановые амбулаторные визиты, вызовы СМП)   |
| [18]     | 546                | Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое   | 28                      | 12–75                   | Омализумаб + СТ<br>Плацебо + СТ   | Число обострений, при которых требуется назначение сГКС или увеличения дозы иГКС<br>ОФВ <sub>1</sub> утром, %<br>ПСВ, л / мин<br>Снижение дозы иГКС<br>Использование средств неотложной помощи |
| [11]     | 848                | Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах                  | 48                      | 12–75                   | Омализумаб + иГКС + ДДБА или + иГКС + ДДБА + пГКС<br>Плацебо + иГКС + ДДБА или + иГКС + ДДБА + пГКС | КЖ по AQLQ<br>Частота обострений, при которых требуется назначение сГКС<br>Использование средств неотложной помощи   |

Продолжение табл. 1 см. на стр. 55

<sup>6</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=52c5f6b2-a88d-44f5-b254-b55843df3502&t](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=52c5f6b2-a88d-44f5-b254-b55843df3502&t)

Окончание табл. 1. Начало см. на с. 54

|      |          |   |       |           |   |   |
|------|----------|---|-------|-----------|---|---|
| [13] | 848      | Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах многоцентровое | 48    | 12–75     | Омализумаб + иГКС + ДДБА или + иГКС + ДДБА + пГКС | КЖ по AQLQ  |
|      |          |   |       |           | Плацебо + иГКС + ДДБА или + иГКС + ДДБА + пГКС    | Частота обострений, при которых требуется назначение сГКС                                       |
| [19] | 525      | То же   | 16–28 | 12–75     | Омализумаб + СТ                                   | Использование средств неотложной помощи   |
|      |          |   |       |           | Плацебо + СТ                                      | Число обострений  |
|      |          |   |       |           |   | Снижение дозы иГКС  |
| [20] | 3 261    | Систематический обзор и метаанализ  | 16–60 | 12–75     | Омализумаб + СТ                                   | КЖ по AQLQ  |
|      |          |   |       |           | Плацебо + СТ                                      | Частота обострений, при которых требуется назначение сГКС                                       |
| [21] | 4 308    | То же   | 24–52 | 12–79     | Омализумаб + иГКС                                 | RR обострений с различным исходом (госпитализации, внеплановые амбулаторные визиты, вызовы СМП) |
|      |          |   |       |           | Плацебо + иГКС                                    | Число лиц с > 1 обострением (ОШ)  |
| [22] | 3 143    | – " –   |       |           | Омализумаб + иГКС                                 | КЖ (ОШ)   |
|      |          |   |       |           | Плацебо + иГКС                                    | Использование средств неотложной помощи (ОШ)  |
| [19] | 2 749    | – " –   | 52–60 | Старше 12 | Омализумаб + СТ                                   | КЖ по AQLQ  |
|      |          |   |       |           | Плацебо + СТ                                      | ОР развития обострений и побочных эффектов  |
| [6]  | 315      | Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах многоцентровое | 16    | 12–75     | Реслизумаб + СТ                                   | КЖ по AQLQ  |
|      |          |   |       |           | Плацебо + СТ                                      | Оценка по ACQ   |
|      |          |   |       |           |   | ОФВ <sub>1</sub> , л  |
|      |          |   |       |           |   | Количество эозинофилов в крови  |
|      |          |   |       |           |   | Использование средств неотложной помощи   |
| [3]  | 496      | То же   | 16    | 18–65     | Реслизумаб + СТ                                   | ОФВ <sub>1</sub> , л  |
|      |          |   |       |           |   | ПСВ, л / мин  |
|      |          |   |       |           |   | Оценка по ACQ   |
|      |          |   |       |           | Плацебо + СТ                                      | Количество эозинофилов в крови  |
| [5]  | 106      | Рандомизированное двойное слепое многоцентровое   | 12    | 18–75     | Реслизумаб + СТ                                   | КЖ по AQLQ  |
|      |          |   |       |           |   | Оценка по ACQ   |
|      |          |   |       |           |   | Число обострений  |
|      |          |   |       |           |   | ОФВ <sub>1</sub> , л, %   |
|      |          |   |       |           | Плацебо + СТ                                      | Количество эозинофилов в крови и сыворотке крови  |
| [10] | 954      | Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое                        | 52    | 18–75     | Реслизумаб + СТ                                   | КЖ по AQLQ  |
|      |          |   |       |           |   | Оценка по ACQ   |
|      |          |   |       |           |   | Число обострений, их соотношение  |
|      |          |   |       |           |   | ОФВ <sub>1</sub> , л, %   |
|      |          |   |       |           | Плацебо + СТ                                      | Количество эозинофилов в крови и сыворотке крови  |
| [8]  | 7 100    | Систематический обзор и метаанализ  | 12–56 | 12–84     | Реслизумаб + СТ                                   | ОФВ <sub>1</sub> , л, %   |
|      |          |   |       |           |   | ПСВ, л  |
|      |          |   |       |           |   | КЖ по AQLQ  |
|      |          |   |       |           | Бенрализумаб + СТ                                 | Снижение эозинофилов в крови и мокроте  |
|      |          |   |       |           | Меполизумаб + СТ                                  | Использование средств неотложной помощи   |
|      |          |   |       |           | Плацебо + СТ                                      | ОР развития обострений и побочных эффектов  |
| [12] | 953–1659 | Систематический обзор   | 52    | 18–75     | Реслизумаб + СТ                                   | КЖ по AQLQ  |
|      |          |   |       |           |   | Оценка по ACQ   |
|      |          |   |       |           | Плацебо + СТ                                      | ОФВ <sub>1</sub> , л, % (ОР)  |
|      |          |   |       |           |   | RR обострений (госпитализации или вызовы СМП, назначение сГКС)                                  |

Примечание: СТ – стандартная терапия (высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) / длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА)); КЖ – качество жизни; AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) – вопросник для оценки качества жизни при бронхиальной астме; СМП – скорая медицинская помощь; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – вопросник по контролю над симптомами бронхиальной астмы; ПСВ – пиковая скорость выдоха; пГКС – пероральные глюкокортикостероиды; сГКС – системные глюкокортикостероиды; ОШ – отношение шансов; RR (*rate ratio*) – соотношение частот; ОР – относительный риск. Notes. RR, rate ratio.

По результатам экспертизы на данном этапе показано, что прямых и непрямых сравнительных исследований для двух выбранных схем лечения (омализумабом и реслизумабом) не найдено, однако обнаружены данные 6 метаанализов, содержащих сравнение омализумаба или реслизумаба с плацебо [8, 12, 19–22].

При этом в указанных исследованиях показатели, характеризующие частоту обострений, были представлены в различном виде (относительный риск, отношение шансов или соотношение частот), что потребовало исключения части исследований из дальнейшего анализа. В связи с этим на заключительном этапе для проведения непрямого сравнения выбраны исследования [10, 13], схожие по дизайну и профилю пациентов (см. табл. 1), а также имеющие общие конечные точки эффективности – снижение частоты обострений, при которых требуется назначение сГКС, которые были выражены соотношением частот (*rate ratio* – RR).

Исследование [10] состояло из двух частей и двух популяций пациентов, данные обо всех показателях эффективности были объединены, что позволило его использовать в настоящем анализе в обобщенном виде. Результаты этого же исследования использовались в систематическом обзоре [12], однако в этой публикации данные о частоте отдельных побочных эффектов не были объединены, поэтому в дальнейшем для оценки частоты проявления побочных эффектов использовались данные инструкции по медицинскому применению реслизумаба.

В связи с тем, что контроль над БА напрямую зависит от числа обострений [7], критерий снижения количества обострений определен как наиболее значимый. На основании имеющихся данных имеется возможность для сравнения только наиболее тяжелых обострений БА, при которых требуется назначение сГКС.

Так, при приеме реслизумаба частота обострений снижалась на 57 % (RR – 0,43), а при терапии омализумабом – на 25 % (RR – 0,75); табл. 2.

Для того чтобы в фармакоэкономических расчетах можно было учесть стоимость госпитализации пациентов, принято решение использовать дополнительно исследование [16] для установления у омализумаба показателя снижения обострений, при которых требуются вызов скорой медицинской помощи и госпитализация. Для реслизумаба с целью оценки данного показателя использованы данные метаанализа [23].

Согласно исследованиям [16, 20], показатель частоты госпитализации оказался одинаковым для двух препаратов (RR – 0,66 по сравнению с плацебо в обоих исследованиях). Данный показатель использовался только для расчета стоимости компенсации обострений у больных тяжелой БА, получавших лечение реслизумабом и омализумабом, и не применялся в дальнейшем анализе «затраты – эффективность».

Таким образом, результаты информационного поиска и дальнейшего анализа эффективности свидетельствуют о том, что эффективность терапии реслизумабом достоверно превосходит таковую при лечении омализумабом по результатам сравнения показателей снижения частоты обострений, при которых требуется назначение сГКС (57 % vs 25 %), что является основанием для проведения фармакоэкономического исследования с применением анализа «затраты – эффективность».

### Сравнительный анализ затрат

По результатам расчета стоимости курса таргетной терапии тяжелой БА с применением ЛП омализумаб и реслизумаб (табл. 3) продемонстрировано, что

Таблица 2

Table 2

**Контролируемое не прямое сравнение реслизумаба и омализумаба в отношении числа обострений на 1 пациента**  
*A controlled indirect comparison of asthma exacerbation rates in patients treated with reslizumab vs omalizumab*

| Исследование | Исследуемый препарат | RR, частота обострений в сравнении с плацебо | 95%-ный ДИ | Сравнительный эффект (реслизумаб vs омализумаб) |
|--------------|----------------------|--|------------|---|
| [20]         | Реслизумаб           | 0,43   | 0,33–0,55  | 0,57 (95%-ный ДИ – 0,53–0,61)                   |
| [23]         | Омализумаб           | 0,75   | 0,61–0,92  | То же   |

Примечание: ДИ – доверительный интервал; RR (*rate ratio*) – соотношение частот; 95%-ный доверительный интервал для величины сравнительного эффекта не включает 1, т. е. различие между эффектами двух препаратов достоверно ( $p < 0,05$ ).

Notes. RR, *rate ratio*.

Таблица 3

Table 3

**Результаты анализа стоимости годового курса таргетной терапии тяжелой бронхиальной астмы**  
*Analysis of the annual cost of target therapy for severe asthma*

| Препарат   | Форма выпуска   | Количество вещества в 1 флаконе, мг | Режим дозирования для целевой популяции |                                 |                                  | Стоимость, руб. |                           |              |
|------------|---|-------------------------------------|---|---------------------------------|----------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------|
|            |   |                                     | разовая доза, мг                        | кратность введения разовой дозы | необходимое число упаковок в год | 1 упаковка      | разовая доза (3 упаковки) | годовой курс |
| Реслизумаб | Раствор для инфузий, флакон 10 мл (10 мг / мл)                | 100                                 | 240 (3 флакона)                         | 1 раз в 4 недели                | 39                               | 20 527          | 61 581                    | 800 553      |
| Омализумаб | Раствор для подкожного введения во флаконе 1 мл (150 мг / мл) | 150                                 | 375 (3 флакона)                         | 1 раз в 2 недели                | 78                               | 16 807          | 50 421                    | 1 310 946    |

стоимость годового курса терапии тяжелой БА реслизумабом значительно ниже, чем при использовании омализумаба, несмотря на более высокую стоимость разовой дозы реслизумаба.

Согласно международным [7] и российским [24] клиническим рекомендациям по лечению БА, таргетная терапия назначается в дополнение к высоким дозам иГКС / ДДБА, поэтому затраты на данную терапию также были включены в исследование. Тем не менее в связи с отсутствием информации о влиянии изучаемых ЛП на режим дозирования иГКС / ДДБА сделано допущение, что затраты на данные препараты были одинаковыми для обеих схем лечения.

Расчет выполнялся на основании допущения о том, что пациент использует фиксированные и свободные комбинации ЛП с применением предельных зарегистрированных цен, согласно реестру ЖНВЛП. Кроме того, сделано допущение о том, что затраты на оказание амбулаторной помощи больным тяжелой БА в группах омализумаба и реслизумаба также были равны.

Таким образом, анализ выполнялся с учетом следующих затрат (табл. 4):

- на фармакотерапию омализумабом или реслизумабом;
- на введение ЛП;
- на купирование обострений, при которых требуется госпитализация;
- на купирование обострений, при которых требуется назначение сГКС;
- на базовую терапию БА иГКС / ДДБА;
- на амбулаторную помощь больным БА;
- на компенсацию побочных эффектов омализумаба или реслизумаба.

Согласно инструкции по медицинскому применению, реслизумаб применяется инфузионно, при его введении требуется присутствие медицинского персонала. В разделе «Особые указания» инструкции по применению омализумаба отмечено, что перед введением ЛП необходимо подготовить соответствующее реанимационное оборудование. Дан-

ные особенности введения сравниваемых ЛП требуют дополнительной оценки затрат на их введение. Для этого сделано допущение о том, что оба ЛП вводятся в условиях дневного стационара. Стоимость 1 койко-дня рассчитана по тарифам московского отделения Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФФОМС), кратность введения указана в табл. 3.

Затраты на амбулаторную помощь также рассчитаны с помощью тарифов московского отделения ФФОМС на основании стандарта оказания медицинской помощи больным БА в стадии ремиссии (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17.09.07 № 600 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным бронхиальной астмой»). Затраты включают только стоимость медицинских услуг.

Обострением считался 1 случай вызова скорой медицинской помощи с последующей госпитализацией или назначение курса сГКС (преднизолона) длительностью 5 дней. При этом в последнем случае сделано допущение о том, что курс назначался только после посещения врача. Затраты на компенсацию обострений, при которых требуется госпитализация, получены с помощью данных об эффективности сравниваемых ЛП, каждый из которых, согласно описанным ранее допущениям, снижает частоту данного типа обострений по сравнению с плацебо на 34 %.

Затем на основании данных о средней частоте госпитализаций больных БА в Российской Федерации (2,5 случая в год) [24], а также тарифов московского отделения ФФОМС<sup>7</sup> были рассчитаны соответствующие суммы затрат на госпитализацию. Затраты на купирование обострений, при которых требуется назначение сГКС, были рассчитаны аналогичным образом.

Стоимость 1 курса преднизолона рассчитывалась по средней стоимости курсовой терапии с применением предельных зарегистрированных цен согласно реестру ЖНВЛП его различных торговых наименований. Стоимость 1 посещения врача по поводу

**Таблица 4**  
**Результаты анализа затрат при сравнении терапии препаратами реслизумаб и омализумаб**  
**Table 4**  
**Comparative analysis of costs for therapy with reslizumab vs omalizumab**

| Категория затрат  | Затраты на терапию, руб. |            | Различие в величине затрат, %<br>реслизумаб vs омализумаб |
|---|--------------------------|------------|---|
|   | реслизумаб               | омализумаб |   |
| Затраты на:   |                          |            |   |
| фармакотерапию  | 800 553                  | 1 310 946  | -38,9   |
| введение ЛП   | 8 047                    | 16 094     | -50,0   |
| купирование обострений, при которых требуется госпитализация  | 62 209                   | 62 209     | -   |
| купирование обострений, при которых требуется назначение сГКС | 1 701                    | 2 966      | -42,7   |
| терапию иГКС / ДДБА   | 27 562                   | 27 562     | -   |
| амбулаторную помощь   | 1 534                    | 1 534      | -   |
| компенсацию побочных эффектов                                 | 786                      | 981        | -19,9   |
| Суммарно  | 902 392                  | 1 422 292  | -36,6   |

Примечание: ЛП – лекарственный препарат; сГКС – системные, иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты.

<sup>7</sup> [www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi](http://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi)

Таблица 5  
 Результаты анализа «затраты – эффективность»  
 Table 5  
 Cost-effectiveness analysis

| МНН        | Сумма затрат на терапию 1 пациента в течение 52 нед., руб. | Снижение частоты обострений БА, требующих назначения сГКС, % | CER (стоимость 1 предотвращенного обострения, требующего назначения сГКС), руб. |
|------------|--|--|---|
| Реслизумаб | 902 392  | 57   | 1 583 144   |
| Омализумаб | 1 422 292  | 25   | 5 689 168   |

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование; БА – бронхиальная астма; сГКС – системные глюкокортикостероиды; CER – коэффициент «затраты – эффективность».

Notes. CER, cost-effectiveness ratio.

обострения БА определена с помощью тарифов московского отделения ФФОМС на основании стандарта оказания медицинской помощи больным БА.

Стоимость терапии побочных эффектов рассчитана на основании указанных тарифов по законченному случаю лечения или с помощью соответствующих стандартов оказания медицинской помощи. При отсутствии стандартов использовались руководства, клинические рекомендации, справочники или экспертное мнение. Частота побочных эффектов соответствовала таковой, указанной в инструкциях по медицинскому применению ЛП<sup>4, 5</sup>. При анализе затрат продемонстрировано, что суммарные затраты на терапию тяжелой БА с помощью препарата реслизумаб оказались значительно ниже по сравнению с таковыми при применении омализумаба, прежде всего – за счет меньшей стоимости фармакотерапии и в меньшей степени – за счет затрат на компенсацию побочных эффектов.

## Клинико-экономический анализ

### Анализ «затраты – эффективность»

На следующем этапе настоящего фармакоэкономического исследования выполнен анализ «затраты – эффективность» с использованием в качестве критерия эффективности показателей уровня снижения частоты обострений, при которых требуется назначение сГКС. Результаты представлены в табл. 5.

Согласно полученным в рамках анализа «затраты – эффективность» результатам показано, что использование реслизумаба при лечении тяжелой эозинофильной БА характеризуется значительно меньшими затратами за рассмотренную единицу эф-

фективности (предотвращение 1 обострения, требующего назначения сГКС, у 1 пациента в год) по сравнению с применением омализумаба.

### Анализ влияния на бюджет

Следующим этапом исследования явился анализ влияния на бюджет для оценки экономического эффекта на выбор терапии препаратами моноклональных антител при изменении долевого соотношения изучаемых альтернатив между текущей и моделируемой ситуациями. Временной горизонт составил 1 год.

В связи с отсутствием сведений о числе пациентов с тяжелой эозинофильной БА в РФ, проанализирована гипотетическая ситуация, в которой на текущий момент лечение препаратом омализумаб получают 100 человек с показаниями для терапии как омализумабом, так и реслизумабом (содержание эозинофилов в периферической крови составило  $\geq 400$  клеток в 1 мкл; уровень IgE – 450 МЕ / мл).

С учетом данных, представленных в табл. 4, о разнице в стоимости (519,9 тыс. руб.) терапии 1 больного тяжелой БА реслизумабом по сравнению с омализумабом, экономия при использовании реслизумаба у 100 пациентов за 1 год составит 51,99 млн руб. (экономия бюджетных средств – 36,6 %).

### Анализ чувствительности

Для того чтобы определить, будет ли использование реслизумаба столь же выгодным при другом профиле затрат, проведен анализ чувствительности (см. рисунок). В качестве переменных величин рассматривались значения стоимости оказания амбулаторной, стационарной и скорой медицинской помощи в 6 ре-



Рисунок. Результаты анализа чувствительности, руб.  
 Примечание: CER – коэффициент «затраты – эффективность»; сГКС – системные глюкокортикостероиды.  
 Figure. Results of sensitivity analysis, RUB  
 Notes. CER, cost-effectiveness ratio.

гионах России. При анализе чувствительности определяется влияние изменения стоимости купирования обострений на значение показателя «затраты — эффективность», выраженного снижением частоты обострений, при которых требуется назначение сГКС.

Таким образом, при варьировании факторов стоимости медицинских услуг результат анализа чувствительности также претерпевал изменения. Тем не менее продемонстрировано, что терапия тяжелой БА с использованием ЛП реслизумаб сохраняла свое преимущество по сравнению с использованием ЛП омализумаб независимо от уровня затрат на компенсацию обострений в различных регионах России.

## Заключение

В ходе проведенного фармакоэкономического исследования для группы больных тяжелой аллергической БА с уровнем эозинофилов крови  $\geq 400$  клеток в 1 мкл, которым при определенных условиях может быть показана терапия как омализумабом, так и реслизумабом, сделаны следующие выводы:

- при использовании реслизумаба продемонстрированы преимущества по сравнению с терапией омализумабом по показателю «затраты — эффективность» с учетом снижения частоты обострений, при которых требуется назначение сГКС;
- согласно результатам анализа влияния на бюджет, использование реслизумаба у 100 пациентов приводит к снижению общих прямых затрат на лечение тяжелой аллергической БА с эозинофильным типом воспаления на 51,99 млн руб. в год (на 36,6 %) по сравнению с терапией таких больных омализумабом.

## Благодарности

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева» (Россия) в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и принципами Добросовестной практики научных публикаций (Good Publication Practice).

## Acknowledgements

The publication is supported by TEVA LLC Company, Russia, in accordance with the current legislation of Russian Federation and Good Publication Practice standards.

## Конфликт интересов

Н.В.Матвеев и С.В.Федосенко являются сотрудниками компании «Тева». Другими авторами конфликт интересов не заявлен.

## Disclaimer

Nikolay V. Matveev and Sergey V. Fedosenko work for TEVA LLC Company. Other authors declare no conflict of interest.

## Литература

1. Емельянов А.В. Тяжелая бронхиальная астма. *Астма и аллергия*. 2013; (3): 16–18.
2. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Якупова З.Н., Сулбаева К.Р. Тяжелая бронхиальная астма: роль и место глюкокортикостероидов. *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7 (прил. 2): 188–193.
3. Corren J., Weinstein S., Janka L. et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*. 2016; 150 (4): 799–810. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.018.
4. Черняк Б.А., Воржева И.И. Эозинофильная астма: клиника и лечение. *Доктор.Ру*. 2014; 5 (93): 23–29.
5. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
6. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest*. 2016; 150 (4): 789–798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) [Accessed: 17.10.2017].
8. Wang F.P., Liu T., Lan Z. et al. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (11): e0166833. DOI: 10.1371/journal.pone.0166833.
9. Шапорова Н.Л., Трофимов В.И., Марченко В.Н. Бронхиальная астма тяжелого течения. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; 4: 3–6.
10. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med*. 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
11. Hanania N.A., Wenzel S., Rosen K. et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 187 (8): 804–811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.
12. Farne H.A., Wilson A., Powell C. et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017; (9): CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub3.
13. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-20110530-00002.
14. Dávila I., Valero A., Entrenas L.M. et al. Relationship between serum total IgE and disease severity in patients with allergic asthma in Spain. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2015; 25 (2): 120–127.
15. Колбин А.С., Клишко Н.Н., Андреев Б.В. Кликоэкономическое обоснование применения Ксолара (омализумаб) при бронхиальной астме. *Качественная клиническая практика*. 2008; (2): 53–61.
16. Kupryś-Lipińska I., Molińska K., Kuna P. The effect of omalizumab on eosinophilic inflammation of the respiratory tract in patients with allergic asthma. *Pneumonol. Alergol. Pol*. 2016; 84 (4): 232–243. DOI: 10.5603/PiAP.2016.0029.
17. Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002, step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60 (3): 309–316. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
18. Solèr 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.
19. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2001; 108 (2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
20. Lai T., Wang S., Xu Z. et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep*. 2015; 5: 8191. DOI: 10.1038/srep08191.

21. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2016. Доступно по: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [дата обращения: 17.10.17].
22. Normansell R., Walker S., Milan S. et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (1): CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
23. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy.* 2005; 60 (3): 302–308. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x
24. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (2): CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.
11. Hanania N.A., Wenzel S., Rosen K. et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (8): 804–811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.
12. Farne H.A., Wilson A., Powell C. et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; (9): CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub3.
13. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.
14. Dávila I., Valero A., Entrenas L.M. et al. Relationship between serum total IgE and disease severity in patients with allergic asthma in Spain. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2015; 25 (2): 120–127.
15. Kolbin A.S., Klimko N.N., Andreev B.V. Clinical and economic justification of treatment with Xolair (omalizumab) in bronchial asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2008; (2): 53–61 (in Russian).
16. Kupryś-Lipińska I., Molińska K., Kuna P. The effect of omalizumab on eosinophilic inflammation of the respiratory tract in patients with allergic asthma. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2016; 84 (4): 232–243. DOI: 10.5603/PiAP.2016.0029.
17. Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002, step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005; 60 (3): 309–316. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
18. 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.
19. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
20. Lai T., Wang S., Xu Z. et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 8191. DOI: 10.1038/srep08191.
21. Russian Respiratory Society. Clinical Guidelines. Bronchial Asthma. 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).
22. Normansell R., Walker S., Milan S. et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (1): CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
23. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy.* 2005; 60 (3): 302–308. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x
24. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (2): CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.

Поступила 12.02.18

## References

1. Emel'yanov A.V. Severe asthma. *Astma i allergiya.* 2013; (3): 16–18 (in Russian).
2. Khamitov R.F., Pal'mova L.Yu., Yakupova Z.N., and Sulbaeva K.R. Severe asthma: a role of corticosteroids. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2014; 7 (pril. 2): 188–193 (in Russian).
3. Corren J., Weinstein S., Janka L. et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest.* 2016; 150 (4): 799–810. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.018.
4. Chernyak B.A., Vorzheva I.I. Eosinophilic asthma. clinical course and treatment. *Doktor.Ru.* 2014; 5 (93): 23–29 (in Russian).
5. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
6. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest.* 2016; 150 (4): 789–798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) [Accessed: 17.10.2017].
8. Wang F.P., Liu T., Lan Z. et al. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (11): e0166833. DOI: 10.1371/journal.pone.0166833.
9. Shaporova N.L., Trofimov V.I., Marchenko V.N. Severe asthma. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2013; 4: 3–6 (in Russian).
10. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.

Received February 12, 2018