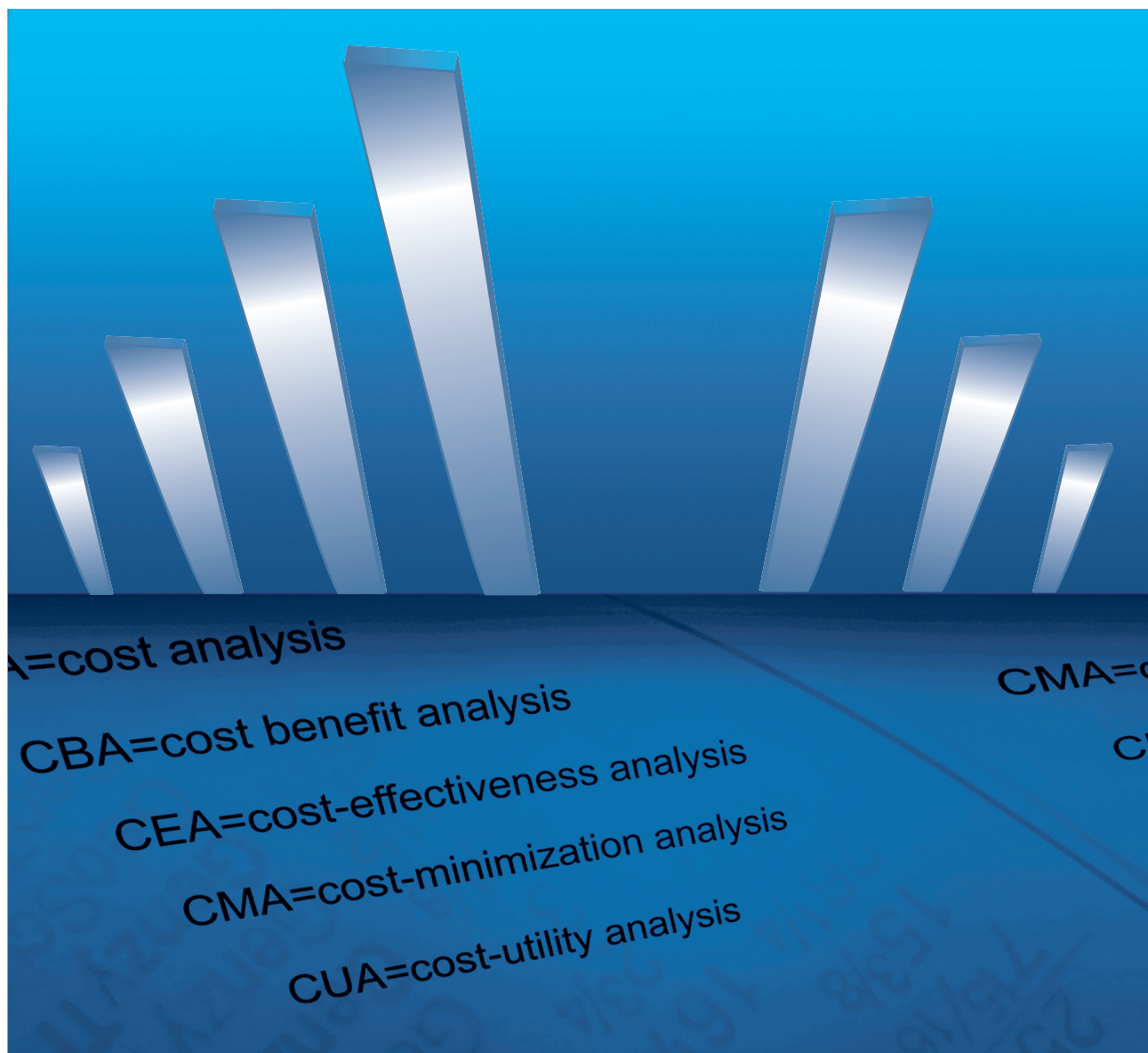


Фармакоэкономика

Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology

2019 Vol. 12 №4

www.pharmacoeconomics.ru

- Фармакоэкономические аспекты применения ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 в первой линии терапии местно-распространенного или метастатического рака молочной железы
- Оптимизация лекарственного обеспечения пациентов со злокачественными новообразованиями на уровне субъекта Российской Федерации
- Оценка технологий здравоохранения в Австралии

№4 ^{Том 12}
2019



DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.268-278

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Сравнительный фармакоэкономический анализ использования генно-инженерных биологических препаратов при лечении больных неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмой

Зырянов С.К.^{1,2}, Дьяков И.Н.^{3,4}, Авдеев С.Н.^{5,6}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт) (ул. Миклухо-Маклая, д. 10/3, Москва 117198, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы» (ул. Писцовая, д. 10, Москва 27015, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Малый Казенный переулок, д. 5А, Москва 105064, Россия)

⁴ Автономная некоммерческая организация «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики» (ул. Авиамоторная, д. 50 стр. 2, Москва 111024, Россия)

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2, Москва 119048, Россия)

⁶ Федеральное государственное автономное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства (Ореховый бульвар, д. 28, Москва 115682, Россия)

Для контактов: Зырянов Сергей Кенсаринович, e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Резюме

Цель – провести сравнительный фармакоэкономический анализ лекарственных препаратов омализумаб, меполизумаб и реслизумаб при лечении больных неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмой в условиях российского здравоохранения.

Материалы и методы. На основе опубликованных результатов клинических исследований построена фармакоэкономическая модель. Проведен сравнительный анализ «затраты-эффективность» для препаратов омализумаб, меполизумаб и реслизумаб, а также анализ влияния на бюджет при частичной замене препарата омализумаб на меполизумаб и/или реслизумаб.

Результаты. Применение препарата омализумаб требует на 13,3% меньше затрат, чем применение реслизумаба, и на 1,6% больше, чем меполизумаба. Соотношение затрат и эффективности при применении препарата омализумаб существенно ниже, чем при применении препаратов сравнения. Для предотвращения обострений бронхиальной астмы при применении омализумаба потребуется потратить на 463 805 руб., или на 24,80% меньше, чем при использовании реслизумаба, и на 382 640 руб., или на 20,89% ниже, чем меполизумаба. Полученные результаты устойчивы к колебаниям цен на сравниваемые препараты на 10%. Согласно анализу влияния на бюджет, за 3 года в группе 210 пациентов с эозинофилией ≥ 400 клеток/мкл применение реслизумаба вместо омализумаба увеличит нагрузку на бюджет на 13,25%, или на 83,2 млн руб. В группе 594 пациентов с эозинофилией ≥ 150 клеток/мкл применение меполизумаба вместо омализумаба приведет к увеличению нагрузки на бюджет на 1,58%, или на 24,0 млн руб. В общей группе 759 пациентов с бронхиальной астмой, получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), переключение всех пациентов, имеющих показания, на меполизумаб и реслизумаб, приводит к увеличению нагрузки на бюджет на 3,3%, или на 67,2 млн руб. за 3 года.

Заключение. Проведенный анализ показывает, что применение омализумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, не контролируемой на средних и высоких дозах ингаляционных кортикостероидов, оказывает наименьшую нагрузку на бюджет системы здравоохранения и является наиболее фармакоэкономически эффективным в сравнении с применением меполизумаба и реслизумаба.

Ключевые слова

Показатель эффективности затрат, анализ влияния на бюджет, омализумаб, реслизумаб, меполизумаб.

Статья поступила: 18.11.2019 г.; в доработанном виде: 09.12.2019 г.; принята к печати: 30.12.2019 г.

Конфликт интересов

Статья опубликована по заказу и при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренней политикой ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством Российской Федерации. Согласно договоренности с ООО «Новартис Фарма», авторам статьи не следовало иметь никаких относящихся к данной статье договоренностей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами. Статья подлежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц. ID 1285625/HEOR/A4/2000/12.19.

Для цитирования

Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Авдеев С.Н. Сравнительный фармакоэкономический анализ использования генно-инженерных биологических препаратов при лечении больных неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмой. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2019; 12 (4): 268-278. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.268-278.

Pharmacoeconomic analysis of using biological agents for uncontrolled moderate-to-severe atopic asthma in the Russian Federation

Zyryanov S.K.^{1,2}, Diyakov I.N.^{3,4}, Avdeev S.N.^{5,6}

¹ Peoples' Friendship University of Russia (10/3 Miklukho-Maklaya Str., Moscow 117198, Russia)

² City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow Department of Health (10 Pistsovaya Str., Moscow 27015, Russia)

³ Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov (5A Malyy Kazennyy pereulok, Moscow 105064, Russia)

⁴ Scientific and Practical Center for the Study of the Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics (50, bld. 2 Aviamotornaya Str., Moscow 111024, Russia)

⁵ Sechenov University (8-2 Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia)

⁶ Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency (28 Orekhovyy bulvar, Moscow 115682, Russia)

Corresponding author: Sergey K. Zyryanov, e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Summary

Objective – to conduct a pharmacoeconomic analysis of using omalizumab, mepolizumab and reslizumab in the treatment of patients with uncontrolled moderate and severe atopic asthma in the healthcare setting of the Russian Federation.

Materials and Methods. A pharmacoeconomic model based on clinical data was created. The cost-effectiveness ratios for omalizumab, mepolizumab and reslizumab were calculated and compared. Budget impact analysis for the partial replacement of omalizumab with mepolizumab and/or reslizumab has been performed.

Results. The use of omalizumab costs 13.3% less than that of reslizumab and 1.6% more than that of mepolizumab. The cost-effectiveness ratio for omalizumab is significantly lower vs the competitors. To prevent asthma exacerbations by omalizumab requires 463 805 rubles, which is 24.80% less than for reslizumab and by 382,640 or 20.89% less than for mepolizumab. The results are robust and resistant to 10% fluctuations in prices for the compared products. According to the budget impact analysis, by introducing reslizumab instead of omalizumab for a 3-year therapy in 210 patients with asthma and blood eosinophilia ≥ 400 cells/ μ l, will increase the burden on the budget by 13.25% or by 83.2 million rubles. In a group of 594 patients with eosinophilia ≥ 150 cells/ μ l, using mepolizumab instead of omalizumab will increase the budget burden by 1.58% or by 24.0 million rubles. In the total group of 759 patients receiving genetically-engineered products, switching to mepolizumab and reslizumab will increase the budget spending by 3.3% or 67.2 million rubles for 3 years.

Conclusion. The analysis shows that using omalizumab in patients with severe asthma that is uncontrolled by medium and high doses of inhaled corticosteroids, has the lowest burden on the budget of the healthcare system and is more effective compared to mepolizumab and reslizumab.

Key words

Cost-effectiveness ratio, budget impact analysis, omalizumab, reslizumab, mepolizumab.

Received: 18.11.2019; in the revised form: 09.12.2019; accepted: 30.12.2019.

Conflict of interests

The article was published under the order and with the financial support of Novartis Pharma LLC (Russia) in accordance with the internal policies of Novartis Pharma LLC and the current legislation of the Russian Federation. The authors of the article should not have any agreements or financial support relating to this article with any third parties according to the concert with Novartis Pharma LLC. The article was to be written without any help from any third parties. ID 1285625/HEOR/A4/2000/12.19.

For citation

Zyryanov S.K., Diyakov I.N., Avdeev S.N. Pharmacoeconomic analysis of using biological agents for uncontrolled moderate-to-severe atopic asthma in the Russian Federation. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019; 12 (4): 268-278 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.268-278.

Введение / Introduction

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний системы органов дыхания. Оно характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. По данным Европейского респираторного общества, в большинстве стран Европы распространенность БА составляет 5-8% в общей популяции, причем 20% больных страдают этим заболеванием в тяжелой форме [1,2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время около 300 млн человек в мире страдают БА и, согласно прогнозам, к 2025 г. этот показатель может увеличиться на 100-150 млн. Ежегодно от БА умирает 250 000 человек [3].

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) требует лечения, соответствующего ступеням 4-5 терапии по GINA, однако при этом часто не удается достичь контроля заболевания [4,5]. Новым направлением в лечении ТБА является применение моноклональных антител против ключевых патогенетических факторов воспаления: иммуноглобулина E (IgE), интерлейкина-5 (ИЛ-5) в качестве дополнительной терапии к максимальной дозе ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) ≥ 1000 мкг (в эквиваленте беклометазона дипропионата). Наиболее изученным иммунобиологическим препаратом, применяемым при ТБА, является омализумаб, представляющий собой моноклональные антитела к IgE.

При применении омализумаба у пациентов с atopической БА отмечается заметное уменьшение количества FcεR1 рецепторов на поверхности базофилов, тучных, дендритных и других эффекторных клеток. Высокая эффективность и безопасность омализумаба, в первую очередь у больных ТБА, была продемонстрирована в семи международных контролируемых клинических исследованиях, в которых омализумаб или плацебо добавляли к стандартной базисной терапии. При применении омализумаба у пациентов со среднетяжелой и тяжелой atopической БА отмечалось достоверное уменьшение частоты обострений БА, требующих применения системных глюкокортикостероидов или удвоения исходной дозы ИГКС, и снижение потребности в ИГКС по сравнению с плацебо. При применении омализумаба в течение 16 недель на фоне постепенного уменьшения дозы ингаляционных или пероральных глюкокортикостероидов также наблюдалось достоверное уменьшение частоты обострений БА и снижение потребности в глюкокортикостероидах по сравнению с плацебо [6].

Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к ИЛ-5. Меполизумаб обладает высоким сродством к ИЛ-5 – цитокину, отвечающему за дифференцировку, привлечение, активацию и выживание эозинофилов. Меполизумаб ингибирует биоактивность ИЛ-5 в наномолярных дозах посредством блокирования связывания ИЛ-5 с альфа-целью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов [7].

Реслизумаб взаимодействует с интерлейкином-5 (ИЛ-5) и препятствует его связыванию с рецептором на поверхности клеток. Эозинофильное воспаление, которое продолжается, несмотря на лечение ИГКС, определяет фенотип резистентной эозинофильной БА. Безопасность и эффективность реслизумаба оценивались в ходе четырех рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (исследования I-IV) продолжительностью от 16 до 52 недель, с участием 978 пациентов в возрасте 12 лет и старше, страдающих БА средней и тяжелой степени тяжести, не достигшей адекватного контроля при помощи средних и высоких доз ИГКС (минимум 440 мкг флутиказона про-

пионата раз в сутки или эквивалентных доз других ИГКС) с использованием других контролирующих препаратов или без них. Предшествующая стабильная аллерген-специфическая иммунотерапия допускалась. При использовании реслизумаба снизилась частота обострений БА, уменьшилась выраженность симптомов, улучшилась функция легких у больных БА с повышенным содержанием эозинофилов в периферической крови. Кроме того, в ходе открытого расширенного исследования (исследование V) изучались безопасность реслизумаба и сохранение терапевтического эффекта при длительном применении [8].

Каждому пациенту, являющемуся кандидатом на назначение биологической терапии, необходимо пройти все необходимые диагностические ступени, включая определение уровня эозинофилии периферической крови и общего IgE в сыворотке крови. В зависимости от анамнестических указаний, клинических особенностей течения болезни, наличия сопутствующих заболеваний, сенсibilизации к значимым аллергенам и значения лабораторных маркеров, врач определяет фенотип БА (аллергическая или эозинофильная БА), а в дальнейшем назначает соответствующий биологический препарат для терапии БА. Контроль эффективности назначенного лечения предполагается через 12-16 недель от начала биологической терапии. Критериями эффективности проводимого лечения являются снижение числа обострений, достижение контроля БА, улучшение показателей функции дыхания и качества жизни. Уровень общего IgE в сыворотке крови в процессе лечения омализумабом не определяют, так как он не является маркером для оценки эффективности проводимой терапии.

В случае неэффективности проводимой терапии с использованием биологических молекул пациенты возвращаются к ранее применявшемуся лечению, с возможным добавлением к нему системных ГКС [4,5].

В последнее время появляется все больше исследований эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при БА в реальной клинической практике. Формируется регистр пациентов с ТБА, повышается доступность ГИБП для ее лечения. В связи с этим представляется важным оценить применение различных иммунобиологических препаратов для ведения пациентов с ТБА.

Цель – сравнительный фармакоэкономический анализ лекарственных препаратов омализумаб, меполизумаб и реслизумаб при лечении больных неконтролируемой atopической ТБА в условиях российского здравоохранения.

Материалы и методы / Materials and Methods

Сравнение лекарственных препаратов омализумаб, меполизумаб и реслизумаб проводилось в рамках одной нозологии – неконтролируемая ТБА с эозинофилией крови. В инструкциях по медицинскому применению препаратов меполизумаб [7] и реслизумаб [8] указание на степень эозинофилии, при которой показано назначение препаратов, отсутствует. Однако в клинических исследованиях этих препаратов показанием для назначения меполизумаба считалась эозинофилия крови ≥ 150 клеток в мкл на момент включения или ≥ 300 кл/мкл в предшествующие 12 месяцев, реслизумаба ≥ 400 кл/мкл [10,11]. Клинические исследования, использованные для проведения сравнения, подробнее описаны ниже.

Для анализа использовали результаты клинического исследования STELLAIR [9], в котором оценивалась эффективность омализумаба у пациентов с ТБА в реальной практике в зависимости от значений эозинофилии крови. Это мультицентровое неинтервенционное ретроспективное обсервационное исследование, включившее 723 взрослых и 149 детей и подростков (6-17 лет), получавших лечение омализумабом по поводу плохо контролиру-

Таблица 1. Режимы применения анализируемых препаратов, использованные при проведении расчетов.

Table 1. Therapeutic regimens used in the model development.

МНН	Режим терапии
Меполизумаб	100 мг каждые 4 недели подкожно [7]
Реслизумаб	3 мг/кг каждые 4 недели внутривенно [8]
Омализумаб	Средневзвешенная доза за 4 недели, в соответствии с данными регистра, 475 мг [12,13]

емой atopической БА с известным уровнем эозинофилов периферической крови [9].

Данные по клинической эффективности меполизумаба были взяты из исследования MENSA – многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы, проведенного с октября 2012 г. по январь 2014 г. [10]. Исследование включало 576 человек в возрасте 12-82 года. Пациенты имели диагноз БА и значение ОФВ₁ менее 80% от должного (для взрослых). Пациенты должны были иметь, по крайней мере, два обострения за прошедший год, во время которого они получали лечение системными стероидами, и в качестве терапии для контроля заболевания – не менее 880 мкг флутиказона пропионата или эквивалентной дозы ИГКС. Кроме того, у пациентов должна была быть зарегистрирована эозинофилия крови ≥ 150 клеток/мкл на момент включения в исследование, либо 300 кл/мкл в любое время в течение 12 месяцев до включения в исследование [10].

В качестве источника данных по эффективности реслизумаба была выбрана публикация с результатами двух международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований III фазы в параллельных группах, проведенное в 128 и 104 клинических центрах (исследование 1 и 2 соответственно) Австралии, Северной и Южной Америки, Южной Африки и Европы [11] с участием 953 пациентов 12-75 лет. Включали пациентов с эозинофилией крови ≥ 400 клеток/мкл в течение 2-4-недельного скринингового периода, с неадекватным контролем БА, несмотря на терапию минимум средними дозами ИГКС (более 440 мкг флутиказона пропионата в сутки или эквивалентные дозы) [11].

Поскольку прямое сравнение анализируемых препаратов не проводилось, применяли не прямое сравнение отдельно для препаратов омализумаб и меполизумаб и отдельно для препаратов омализумаб и реслизумаб. При этом было принято допущение, что клинические данные эффективности омализумаба в группе пациентов с БА и эозинофилией крови менее 300 кл/мкл будут сравниваться с данными исследования меполизумаба, данные эффективности омализумаба в группе пациентов с эозинофилией крови более 300 кл/мкл будут оценены в сравнении с данными исследования реслизумаба [9-11]. Тем не менее, нужно отметить, что указание на применение меполизумаба и реслизумаба при эозинофилии крови более 150 клеток в мкл или

≥ 400 кл/мкл в инструкциях по медицинскому применению препаратов отсутствует [7,8].

Временной горизонт при клинико-экономическом анализе составил 1 год, что соответствует периоду, для которого были получены результаты. Горизонт исследования для клинико-экономического анализа составил 1 год. Для анализа влияния на бюджет горизонт исследования соответствует периоду бюджетного планирования и составил 3 года.

Источником информации о режимах терапии сравниваемыми препаратами являлись инструкции по применению лекарственных средств [7,8,12]. Поскольку доза омализумаба подбирается индивидуально, для определения средневзвешенной суточной дозы этого препарата использовали опубликованные данные пилотного проекта «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» [13]. Результат расчета средневзвешенной дозы, а также режимы терапии препаратами сравнения приведены в таблице 1.

Затраты на базисную терапию пациентов с БА рассчитывали с использованием данных по режимам лекарственной терапии согласно пилотному проекту «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» [13].

Цены на анализируемые ГИБП приведены в таблице 2. Для препарата меполизумаб использовали цену, поданную для регистрации согласно протоколу заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи от 19.04.2019 г. [14]. Для препарата реслизумаб использовали цену, планируемую к регистрации, опубликованную в работе группы авторов в 2018 г. [15]. Для омализумаба использовали зарегистрированную цену [16]. При проведении клинико-экономического анализа учитывали только прямые затраты на базисную терапию и применение ГИБП.

Показатели эффективности были взяты из клинических исследований для каждого препарата [9-11] и скорректированы в каждом из сравнений (омализумаб – меполизумаб, омализумаб – реслизумаб). Исходные значения показателей эффективности, полученные в исследованиях, приведены в таблице 3. Поскольку в исследовании омализумаба данные о числе госпитализаций после назначения омализумаба отсутствовали, при построении мате-

Таблица 2. Стоимость анализируемых препаратов.

Table 2. Prices of the biopharmaceutical agents in question.

МНН	Торговое название	Лекарственная форма и форма выпуска	Зарегистрированная цена, руб.	Цена с 10% НДС и 12,98% оптовой надбавки, руб.
Омализумаб	Ксолар	Раствор для подкожного введения в шприце, 150 мг, №1	16 806,56	20 701,98
Меполизумаб	Нукала	Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, флакон 100 мг №1	52 265,00	64 378,98
Реслизумаб	Синкейро	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл, 10 мл, №1	20 527,00	25 284,75

Таблица 3. Показатели клинической эффективности, полученные в исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой.

Table 3. Clinical efficacy in patients with bronchial asthma.

Режим терапии	Число обострений в год	Число госпитализаций в год*
<i>Исследование омализумаба при эозинофилии крови <300 клеток/мкл [9]</i>		
12 мес. после назначения омализумаба	1,7	0,855**
12 мес. до назначения омализумаба	4,2	1,8
<i>Исследование омализумаба при эозинофилии крови ≥300 клеток/мкл [9]</i>		
12 мес. после назначения омализумаба	1,7	0,937***
12 мес. до назначения омализумаба	4,4	1,7
<i>Исследование меполизумаба (эозинофилия крови ≥150 клеток/мкл) [10]</i>		
Меполизумаб	0,93	0,03
Плацебо	1,74	0,1
<i>Исследование реслизумаба (эозинофилия крови ≥400 клеток/мкл) [11]</i>		
Реслизумаб	0,84	0,077
Плацебо	1,81	0,12

* Допущение – при каждой госпитализации потребовался вызов бригады скорой медицинской помощи;

** Рассчитано путем экстраполяции данных о снижении частоты обострений после назначения омализумаба, которое составило 52,5% [9].

*** Рассчитано путем экстраполяции данных о снижении частоты обострений после назначения омализумаба, которое составило 44,9% [9].

* Assumption – the hospitalizations were preceded by calling the ambulance team;

** Calculated by extrapolating the data on the frequency of exacerbations after the administration of omalizumab, which decreased by 52.5% [9].

*** Calculated by extrapolating the data on the frequency of exacerbations after the administration of omalizumab, which decreased by 44.9% [9].

матической модели было сделано допущение, что число госпитализаций будет изменяться пропорционально числу обострений. Число госпитализаций в год после назначения омализумаба рассчитывали, уменьшая обозначенное значение числа госпитализаций на начало исследования в соответствии с выстроенной математической зависимостью, отражающей изменения количества обострений в течение года наблюдений.

В качестве критериев эффективности были выбраны показатели: снижения частоты обострений и одно предотвращенное обострение с использованием скорректированных значений данных показателей. Для этого рассчитывали среднее значение показателя в группе сравниваемого препарата (1), затем рассчитывали поправочный коэффициент путем деления среднего значения показателя на фактическое значение в каждом из сравнений (2). Скорректированное значение показателя в группе сравниваемого препарата рассчитывали, умножая коэффициент коррекции на фактическое значение показателя (3):

$$(1) ab = (a+b)/2;$$

$$(2) K_a = ab/a; K_b = ab/b;$$

$$(3) A_{корр} = A \times K_a; B_{корр} = B \times K_b,$$

где A – значение показателя в группе препарата №1; B – значение показателя в группе препарата №2; a – значение показателя для компаратора препарата №1; b – значение показателя для компаратора препарата №2; ab – среднее значение показателя для компараторов препаратов №1 и 2; K_a и K_b – значения коэффициентов коррекции для препаратов №1 и 2 соответственно; $A_{корр}$, $B_{корр}$ – скорректированные значения показателя для препаратов №1 и 2 в отношении единого компаратора соответственно.

При оценке затрат на снижение частоты обострений проводили сравнение показателей соотношения затрат и эффективности – CER (Cost-Effectiveness Ratio) [17]. Показатель рассчитывается по формуле [17]:

$$(4) CER = DC/Ef,$$

где DC – прямые затраты на применение препарата; Ef – эффективность препарата (снижение вероятности обострения) соответственно.

При оценке стоимости предотвращенного случая обострения рассчитывали инкрементный показатель соотношения стоимости и эффективности – ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), который рассчитывали по формуле [17]:

$$(5) ICER = (DC1 - DC2) / (Ef1 - Ef2),$$

где $DC1$ и $DC2$ – прямые затраты на применение препаратов 1 и 2; $Ef1$ и $Ef2$ – эффективность препаратов 1 и 2 соответственно.

При проведении анализа влияния на бюджет оценивали размер целевой популяции, исходя из числа пациентов, в настоящее время обеспечиваемых терапией ГИБП. Согласно данным аукционов, за 2018 г. было приобретено 30 742 упаковки омализумаба и 264 упаковки реслизумаба. При рассчитанной выше средневзвешенной дозе омализумаба 475 мг закупленного объема препарата достаточно для обеспечения терапией 752 человек. Закупленным реслизумабом можно обеспечить терапией семь пациентов в течение одного года.

Исходя из этого, размер целевой популяции составил 759 человек.

Согласно данным работы Tran T. N. (2016) [18], доля пациентов с аллергической БА, имеющих эозинофилию крови ≥ 150 кл/мкл составляет 78%, а с эозинофилией крови ≥ 400 кл/мкл – 27%. Исходя из этого, рассчитывали потенциальное число пациентов, которым могут быть назначены меполизумаб и реслизумаб. При этом учитывали следующие допущения: потенциальное число пациентов для назначения реслизумаба будет соответствовать доле пациентов с эозинофилией более 400 кл/мкл. Потенциальное число пациентов для назначения меполизумаба будет соответствовать доле пациентов с эозинофилией от 150 до 400 кл/мкл.

Расчет прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи целевой популяции пациентов при использовании сравниваемых лекарственных средств проводился в соответствии с методическими рекомендациями ФГБУ ЦЭКММП [19].

При проведении анализа влияния на бюджет учитывали следующие затраты:

- прямые медицинские затраты на терапию пациентов с использованием сравниваемых препаратов;
- прямые медицинские затраты на базисную терапию атопической ТБА, экстраполированные из проведенного ранее исследования (см. табл. 3);
- затраты на лечение обострения без госпитализации;

Таблица 4. Компоненты затрат.

Table 4. Cost components.

Компонент затрат	Стоимость, руб.	Источник
Астма взрослые (КСГ st23.005). КЗ=1,11	35 611,2	КСГ, Программа государственных гарантий на 2019 г.
БС КС (ПГГ 2019)	32 082,2	Программа государственных гарантий на 2019 г.
Вызов бригады СМП по тарифам ОМС	2 314	Программа государственных гарантий на 2019 г.
Болезни органов дыхания (КСГ ds23.001). КЗ=0,9	17 339,49	КСГ, Программа государственных гарантий на 2019 г.

Примечание. КСГ – клиничко-статистические группы; БС КС – базовая ставка круглосуточного стационара; ПГГ – Программа государственных гарантий; СМП – скорая медицинская помощь; ОМС – обязательное медицинское страхование; КЗ – коэффициент относительной затратоемкости.

Note. КСГ – diagnosis-related group; БС КС – base rate of a round-the-clock hospital; ПГГ – the government guarantee program; СМП – ambulance; ОМС – compulsory medical insurance; КЗ – coefficient of relative cost

Таблица 5. Скорректированные показатели клинической эффективности, использованные при проведении расчетов.

Table 5. Adjusted clinical efficacy data used in the present modeling.

Режим терапии	Число обострений в год	Число госпитализаций в год
<i>Сравнение омализумаб-меполизумаб</i>		
Омализумаб	1,20	0,44
Плацебо/базисная терапия без ГИБП	2,97	0,93
Меполизумаб	1,59	0,27
<i>Сравнение омализумаб-реслизумаб</i>		
Омализумаб	1,20	0,50
Плацебо/базисная терапия без ГИБП	3,11	0,91
Реслизумаб	1,44	0,58

Примечание. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Note. ГИБП – genetically engineered biological product.

Таблица 6. Затраты на 52 недели терапии при сравнении омализумаба и меполизумаба.

Table 6. Costs of 52-week therapy regimens for omalizumab and mepolizumab.

МНН	Затраты на ГИБП, руб.	Затраты на базисную терапию, руб.	Затраты на лечение обострений без госпитализации, руб.	Затраты на лечение обострений с госпитализацией, руб.	Затраты на введение препарата, руб.	ИТОГО, руб.
Омализумаб	846 829	15 959	23 626	16 844	22 494	925 752
Меполизумаб	836 927	15 959	31 198	10 131	17 092	911 308
Рутинная терапия	–	23 044	61 024	34 512	0	118 580

Примечание. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Note. ГИБП – genetically engineered biological products.

- затраты на лечение обострения с госпитализацией;
- затраты на введение препарата;
- затраты на визит к врачу для подбора дозы.

Прямые медицинские затраты на терапию пациентов с использованием сравниваемых препаратов рассчитывали с учетом режима применения препаратов и их стоимости.

Прямые медицинские затраты на базисную терапию атопической БА рассчитывали с учетом распределения пациентов по применяемым препаратам. Затраты на лечение обострения без госпитализации включали: вызов бригады скорой помощи, обращение в дневной стационар (КСГ ds23.001). Затраты на лечение обострения с госпитализацией включали: вызов бригады скорой помощи, законченный случай лечения обострения БА у взрослых (КСГ st23.005). Стоимость компонентов затрат приведена в **таблице 4**.

Затраты на введение препарата и на визит к врачу для подбора дозы рассчитывали как затраты на одно обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях согласно программе государственных гарантий на 2019 г.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Исходя из опубликованных результатов пилотного проекта «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» была рассчитана стоимость года базисной терапии ТБА, которая составила для группы только базисной терапии 23 044 руб. в год, для группы базисной терапии + ГИБП – 15 959 руб. в год (без учета стоимости ГИБП). Затраты на ГИБП рассчитывали, как описано в разделе «Материалы и методы». Для оценки затрат на лечение обострений и госпитализации использовали рассчитанные скорректированные значения частоты обострений и госпитализаций в год, приведенные в **таблице 5**.

Исходя из этого были рассчитаны средневзвешенные затраты на 52 недели (1 год) (**табл. 6-7**).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение омализумаба за один и тот же период времени требует на 13,3% меньше затрат, чем для реслизумаба, и на 1,6% больше затрат, чем для меполизумаба.

Таблица 7. Затраты на 52 недели терапии при сравнении омализумаба и реслизумаба.**Table 7.** Costs of 52-week therapy regimens for omalizumab and reslizumab.

МНН	Затраты на ГИБП, руб.	Затраты на базисную терапию, руб.	Затраты на лечение обострений без госпитализации, руб.	Затраты на лечение обострений с госпитализацией, руб.	Затраты на введение препарата, руб.	Итого, руб.
Омализумаб	846 829	15 959	23 577	19 016	22 494	927 876
Реслизумаб	986 105	15 959	28 321	22 145	17 092	1 069 623
Рутинная терапия	0	23 044	58 371	35 460	0	116 875

Примечание. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Note. ГИБП – genetically engineered biological products.

Таблица 8. Снижение частоты обострений и число предотвращенных случаев обострения.**Table 8.** Frequency of exacerbations and the number of prevented exacerbations.

Режим терапии	Рассчитанное число обострений в год	Рассчитанное число предотвращенных случаев обострений в сравнении с плацебо/базисной терапией	Рассчитанное снижение частоты обострений в год, %
<i>Сравнение омализумаб-меполизумаб</i>			
Омализумаб	1,20	1,77	59,5%
Плацебо/базисная терапия без ГИБП	2,97	–	–
Меполизумаб	1,59	1,38	46,6%
<i>Сравнение омализумаб-реслизумаб</i>			
Омализумаб	1,20	1,91	61,4%
Плацебо/базисная терапия без ГИБП	3,11	–	–
Реслизумаб	1,44	1,67	53,6%

Примечание. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Note. ГИБП – genetically engineered biological products.

Таблица 9. Анализ «затраты-эффективность» в отношении снижения частоты обострений для сравнения омализумаб-меполизумаб.**Table 9.** Cost-effectiveness of reducing the frequency of exacerbations with omalizumab and mepolizumab.

МНН	Затраты за 1 год, руб.	Скорректированное значение снижения риска обострения	CER, руб. /% снижения риска обострения	ΔCER, руб.	ΔCER, руб./%
Омализумаб	862 788	59,52%	1 449 485	–382 640	–20,89%
Меполизумаб	852 886	46,55%	1 832 125		

Примечание. CER – Cost-Effectiveness Ratio (соотношение затраты-эффективность), ΔCER – разница CER для омализумаба и меполизумаба.

Note. CER – Cost-Effectiveness Ratio, ΔCER – difference in the CER for omalizumab and mepolizumab.

Таблица 10. Стоимость предотвращенного случая обострения для сравнения омализумаб-меполизумаб.**Table 10.** Costs of preventing exacerbations with omalizumab and mepolizumab.

МНН	Приращение затрат за один год, руб.	Предотвращенные обострения за один год	ICER, руб.	ΔICER, руб.	ΔICER, %
Омализумаб	839 744	1,77	475 007	–125 203	–20,86%
Меполизумаб	829 842	1,38	600 210		

Примечание. ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio (инкрементное соотношение затраты-эффективность), ΔICER – разница ICER для омализумаба и меполизумаба.

Note. ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ΔICER – difference in the ICER for omalizumab and mepolizumab.

В таблице 8 приведены результаты расчета снижения частоты обострений и числа предотвращенных случаев обострений. Результаты расчета CER и ICER для сравнения омализумаб-меполизумаб и омализумаб-реслизумаб с использованием скорректированных показателей эффективности, приведены в таблицах 9-12. В приведенных данных CER соответствует затратам на предотвращение обострений (снижение риска обострений на 100%), соответственно ΔCER означает разницу затрат на предотвращение обострений при применении омализумаба и препарата сравнения. ICER показывает объем затрат на предотвращение одного случая обострения, ΔICER – разницу затрат на предотвращение одного случая обострения при применении омализумаба и препарата сравнения.

Как видно из приведенных данных, соотношение эффективности и затрат, а также стоимость предотвращенного случая обострений при применении омализумаба существенно ниже, чем при применении препаратов сравнения. Полученные данные свидетельствуют о большей клинико-экономической эффективности омализумаба в сравнении с меполизумабом и реслизумабом.

Анализ чувствительности проводился в отношении изменения стоимости препаратов сравнения и их эффективности. Полученные результаты клинико-экономического анализа устойчивы к обоюдным разнонаправленным колебаниям цен на сравниваемые препараты на 10%. При изменении цены только на один

Таблица 11. Анализ «затраты-эффективность» в отношении снижения частоты обострений для сравнения омализумаб-реслизумаб.**Table 11.** Cost effectiveness of reducing the frequency of exacerbations with omalizumab and reslizumab.

МНН	Затраты за один год, руб.	Скорректированное значение снижения риска обострения	CER, руб./%	ΔCER, руб.	ΔCER, руб./%
Омализумаб	862 788	61,36%	1 406 026	-463 805	-24,80%
Реслизумаб	1 002 064	53,59%	1 869 831		

Примечание. CER – Cost-Effectiveness Ratio (соотношение затраты-эффективность), ΔCER – разница CER для омализумаба и реслизумаба.

Note. CER – Cost-Effectiveness Ratio, ΔCER – difference in the CER for omalizumab and reslizumab.

Таблица 12. Стоимость предотвращенного случая обострения для сравнения омализумаб-реслизумаб.**Table 12.** Costs of preventing exacerbations with omalizumab and reslizumab.

МНН	Приращение затрат за один год, руб.	Предотвращенные обострения за один год	ICER, руб	ΔICER, руб.	ΔICER, %
Омализумаб	839 744	1,91	440 732	-147 620	-25,09%
Реслизумаб	979 020	1,66	588 352		

Примечание. ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio (инкрементное соотношение затраты-эффективность), ΔICER – разница ICER для омализумаба и реслизумаба.

Note. ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ΔICER – difference in the ICER for omalizumab and reslizumab.

Таблица 13. Анализ влияния на бюджет, рассматривающий переключение пациентов на реслизумаб.**Table 13.** Budget impact analysis of switching to reslizumab.

Период	Прямые медицинские затраты, руб.		Разница, руб.	Разница, %
	Омализумаб	Реслизумаб		
Год 1	190 533 882	219 640 791	-29 106 909	-13,25%
Год 2	181 460 840	209 181 708	-27 720 867	-13,25%
Год 3	172 819 849	199 220 673	-26 400 824	-13,25%
Суммарно 3 года	544 814 571	628 043 172	-83 228 601	-13,25%

Таблица 14. Анализ влияния на бюджет, рассматривающий переключение пациентов на меполизумаб.**Table 14.** Budget impact analysis of switching to mepolizumab.

Период	Прямые затраты, руб.		Разница, руб.	Разница, %
	Омализумаб	Меполизумаб		
Год 1	537 705 194	529 315 580	8 389 614	1,58%
Год 2	512 100 189	504 110 075	7 990 114	1,58%
Год 3	487 714 463	480 104 836	7 609 627	1,58%
Суммарно 3 года	1 537 519 847	1 513 530 491	23 989 355	1,58%

из препаратов сравнения полученные результаты устойчивы в более широком диапазоне значения: от -25% до +25%. Клинико-экономическая эффективность препарата омализумаб будет доминировать над таковой препаратов сравнения при одновременном снижении эффективности омализумаба на 10% и повышении эффективности препарата сравнения на 10%. При изменении эффективности только одного из сравниваемых препаратов эффективность затрат при применении омализумаба останется выше эффективности затрат при использовании препарата сравнения при изменении их клинической эффективности в диапазоне от -25% до +25%. Проведенный анализ чувствительности свидетельствует, что полученные результаты клинико-экономического анализа устойчивы к изменению цен на сравниваемые препараты и их эффективности в широком диапазоне значений.

Расчет размера целевой популяции для анализа влияния на бюджет описан в разделе «Материалы и методы». Общая популяция составила 759 человек. Потенциальное число пациентов из данного количества, которых, с учетом уровня эозинофилии, можно переключить на реслизумаб, – 203 человека (в дополнение к семи, уже получающим терапию), на меполизумаб – 384 человека. При проведении расчетов сделано допущение, что при переключении на меполизумаб и реслизумаб 100% пациентов, кото-

рым могут быть назначены эти препараты, все пациенты с эозинофилией более 400 кл/мкл «переключаются» на реслизумаб, а меполизумаб может быть назначен пациентам с эозинофилией крови 150–400 кл/мкл.

В **таблицах 13 и 14** приведены результаты анализа влияния на бюджет, рассматривающие сценарии «переключения» пациентов только на реслизумаб или меполизумаб соответственно.

Анализ влияния на бюджет показал, что в группе пациентов с эозинофилией ≥ 400 клеток/мкл применение реслизумаба вместо омализумаба увеличит нагрузку на бюджет на 13,25%, или на 83,2 млн руб за 3 года. В группе пациентов с эозинофилией > 150 клеток/мкл применение меполизумаба вместо омализумаба приведет к снижению нагрузки на бюджет на 1,58%, или на 24,0 млн руб. за 3 года.

В **таблице 15** приведены результаты анализа влияния на бюджет для всей группы из 759 пациентов, в настоящее время получающих ГИБП, при условии допущения перевода на реслизумаб и меполизумаб всех пациентов, имеющих требуемый уровень эозинофилии крови (165 – омализумаб, 384 – меполизумаб, 210 – реслизумаб). Как видно из полученных результатов в общей группе 759 пациентов, получающих ГИБП, переключение всех пациентов, имеющих показания для назначения лекарственных

Таблица 15. Анализ влияния на бюджет для общей группы 759 пациента, получающих ГИБП, при переключении с омализумаба на другие ГИБП всех пациентов, имеющих показания – на меполизумаб пациентов с эозинофилией крови 150-400 кл/мкл, на реслизумаб – пациентов с эозинофилией крови >400 кл/мкл.

Table 15. Budget impact analysis for a total group of 759 patients receiving ГИБП upon switching from omalizumab to other ГИБП: to mepolizumab – in patients with blood eosinophilia of 150-400 cells/μl, and to reslizumab – in patients with eosinophilia >400 cells / μl.

Период	Только омализумаб, млн руб.	Распределение по ГИБП, млн руб.				Разница, млн руб.	Разница, %
		Омализумаб	Меполизумаб	Реслизумаб	Суммарно		
Число пациентов	759	165	384	210	759		
Год 1	687,9	149,5	342,2	219,6	711,4	+23,5	-3,30%
Год 2	655,1	142,4	325,9	209,2	677,5	+22,4	-3,30%
Год 3	623,9	135,6	310,4	199,2	645,2	+21,3	-3,30%
Суммарно 3 года	1 966,9	427,6	978,4	628,0	2 034,1	+67,2	-3,30%

Примечание. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Note. ГИБП – genetically engineered biological products.

Таблица 16. Число пациентов, получающих ГИБП при постепенном переключении по 15% в год с омализумаба на другие ГИБП пациентов, имеющих показания, на меполизумаб – пациентов с эозинофилией крови ≥150 кл/мкл, на реслизумаб – пациентов с эозинофилией крови ≥400 кл/мкл.

Table 16. The number of patients receiving ГИБП upon a gradual switch of 15% per year from omalizumab to other ГИБП: to mepolizumab – patients with blood eosinophilia ≥150 cells/μl and to reslizumab – patients with eosinophilia ≥400 cells μl.

Период	Только омализумаб, млн руб.	Распределение по ГИБП, млн руб.			
		Омализумаб	Меполизумаб	Реслизумаб	Суммарно
Год 1	759	694	38	27	759
Год 2	759	636	76	47	759
Год 3	759	578	114	67	759

Примечание. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Note. ГИБП – genetically engineered biological products.

Таблица 17. Анализ влияния на бюджет для общей группы 759 пациента, получающих ГИБП, при постепенном переключении по 15% в год с омализумаба на другие ГИБП пациентов, имеющих показания, на меполизумаб – пациентов с эозинофилией крови ≥150 кл/мкл, на реслизумаб – пациентов с эозинофилией крови ≥400 кл/мкл.

Table 17. Budget impact analysis for a total group of 759 patients receiving ГИБП upon a gradual switch of 15% per year from omalizumab to other ГИБП: to mepolizumab – patients with blood eosinophilia ≥150 cells/μl and to reslizumab – patients with eosinophilia ≥400 cells μl.

Период	Только омализумаб, млн руб.	Распределение по ГИБП, млн руб.				Разница, млн руб.	Разница, %
		Омализумаб	Меполизумаб	Реслизумаб	Суммарно		
Год 1	687,9	601,8	51,7	38,7	692,1	+4,3	+0,62%
Год 2	655,1	497,2	98,4	66,7	662,3	+7,2	+1,09%
Год 3	623,9	401,1	140,6	92,0	633,8	+9,9	+1,56%
Суммарно 3 года	1 966,9	1 500,1	290,8	197,5	1 988,3	+21,4	+1,08%

Примечание. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Note. ГИБП – genetically engineered biological products.

препаратов меполизумаб и реслизумаб, приведет к увеличению нагрузки на бюджет на 3,3%, или на 67,2 млн руб. за 3 года.

В реальной практике перевод всех пациентов, имеющих показания на новый препарат, встречается крайне редко. В связи с этим в рамках анализа чувствительности в **таблицах 16 и 17** приведены результаты анализа влияния на бюджет при ежегодном переключении 15% пациентов, имеющих показания на меполизумаб и реслизумаб.

Ограничениями приведенного фармакоэкономического анализа является использование моделирования и непрямого сравнения данных неоднородных исследований; при подготовке дизайна был использован ряд допущений. Необходимость использования этих ограничивающих факторов продиктована отсутствием данных прямых сравнительных рандомизированных клинических исследований биологических препаратов на момент подготовки фармакоэкономического анализа.

Заключение / Conclusion

Таким образом, постепенное переключение пациентов с омализумаба на меполизумаб и реслизумаб по 15% от числа пациен-

тов, имеющих показания, приведет к увеличению нагрузки на бюджет за 3 года на 21,4 млн руб., или на 1,08%.

Анализ влияния на бюджет показывает, что применение омализумаба у пациентов с неконтролируемой ТБА оказывает наименьшую нагрузку на бюджет системы здравоохранения в сравнении с реслизумабом и сопоставимую нагрузку на бюджет в сравнении с меполизумабом. В общей популяции при переводе всех пациентов, имеющих показания, с омализумаба на реслизумаб и меполизумаб применение только омализумаба является экономически более выгодным. Проведенный анализ чувствительности свидетельствует о том, что независимо от числа пациентов, переключаемых с омализумаба на реслизумаб и меполизумаб, происходит увеличение нагрузки на бюджет. Размер увеличения пропорционален числу пациентов, переключенных на меполизумаб и реслизумаб.

Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что омализумаб обладает большей клинико-экономической эффективностью в сравнении с препаратами меполизумаб и реслизумаб. При этом переключение пациентов с атопической ТБА с эозинофилией крови с омализумаба на реслизумаб приведет к увеличе-

нию нагрузки на бюджет, а перевод на меполизумаб – к несущественному увеличению нагрузки на бюджет. Поскольку эффективность применения омализумаба у пациентов с эозинофилией крови ≥ 300 кл/мкл и < 300 кл/мкл сравнима, в настоящее

время применение омализумаба является доминирующей альтернативой, с фармакоэкономической точки зрения, в сравнении с переключением пациентов с atopической ТБА с эозинофилией крови на ингибиторы ИЛ-5 меполизумаб и реслизумаб.

Литература:

1. Галимова Е.С. Распространенность бронхиальной астмы в республике Башкортостан и клинико-иммунологические особенности ее сочетаний с заболеваниями системы пищеварения. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. 2013; Челябинск.
2. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 59-99.
3. Ильина Н.И. Бремя бронхиальной астмы. Проблемы России. Эффективная фармакотерапия. *Аллергология и иммунология.* 2014; 33 (2): 28-29.
4. Тяжелая бронхиальная астма. Согласительный доклад объединенной группы экспертов. Ассоциация русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины. Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. 2018.
5. Global Initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): GINA, 2010.
6. Княжеская Н. П. Тяжелая бронхиальная астма. *Лечебное дело.* 2008; 2: 52-58.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата меполизумаб. [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9500b78-9cf6-45c9-8336-16ef5348b722&t=. Дата обращения: 30.04.2019.
8. Инструкция по медицинскому применению препарата реслизумаб. [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d2f201db-73ab-465c-afb8-3a04f78e1608&t=. Дата обращения: 30.04.2019.
9. Humbert M., Taillé C., Mala L., Le Gros V., Just J., Molimard M.; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J.* 2018 May 10; 51 (5): pii: 1702523. <https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2017>.
10. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., Brusselle G.G., FitzGerald J.M., Chetta A., Humbert M., Katz L.E., Keene O.N., Yancey S.W., Chanez P. MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25; 371 (13): 1198-207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>. Epub 2014 Sep 8.
11. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., Bateman E.D., Brusselle G.G., Bardin P., Murphy K., Maspero J.F., O'Brien C., Korn S. 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 May; 3 (5): 355-66. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9). Epub 2015 Feb 23.
12. Инструкция по медицинскому применению препарата омализумаб. [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b90c60e3-61d3-4aa7-bf8c-c0663ed1394b&t=. Дата обращения: 30.04.2019.
13. Белевский А.С., Ильина Н.И., Княжеская Н.П., Курбачева О.М., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Оценка эффективности иммунобиологической терапии по данным анализа текущей клинической практики ведения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Данные пилотного проекта «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой». *Практическая пульмонология.* 2018; 4: 44-45.
14. Протокол заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи от 19.04.2019. М., 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/protokol-zasedaniya-komissii-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-po-formirovaniyu-perechney-lekarstvennyh-preparatov-dlya-meditsinskogo-primeneniya-i-minimalnogo-assortimenta-lekarstvennyh-preparatov-neobhodimyy-dlya-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi>. Дата обращения: 30.04.2019.
15. Куликов А.Ю., Макарова Е.И., Авдеев С.Н. и др. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата реслизумаб в лечении тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. *Пульмонология.* 2018; 28 (1): 50-60.
16. Официальный сайт Государственного реестра предельных отпускных цен. [Электронный ресурс] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>. Дата обращения: 30.04.2019.
17. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи». М. 2016; 20 с.
18. Tran T.N., Zeiger R.S., Peters S.P., Colice G., Newbold P., Goldman M., Chipps B.E. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 Jan; 116 (1): 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2015.10.027>.
19. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. М. ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи». 2016; 27 с.

References:

- Galimova E.S. The prevalence of bronchial asthma in the Republic of Bashkortostan and the clinical and immunological features of its combinations with digestive system diseases Avtoref. MD diss. 2013; Chelyabinsk. (in Russ.).
- Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 59-99.
- Ilyina N.I. The burden of bronchial asthma. Problems of Russia. *Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya.* 2014; 33 (2): 28-29. (in Russ.).
- Severe bronchial asthma. Conciliation report of the joint expert group. Association of Russian-speaking specialists in the field of respiratory medicine. Russian Respiratory Society. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists. 2018. (in Russ.).
- Global Initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): GINA, 2010.
- Knyazhetskaya N. P. Severe bronchial asthma. *Lechebnoe delo* (in Russ.). 2008; 2: 52-58.
- Instructions for medical use of the drug mepolizumab. [Electronic resource] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9500b78-9cf6-45c9-8336-16ef5348b722&t=. Accessed: 30.04.19 (in Russ.).
- Instructions for medical use of the drug islizumab. [Electronic resource] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d2f201db-73ab-465c-afb8-3a04f78e1608&t=. Accessed: 30.04.19 (in Russ.).
- Humbert M., Taillé C., Mala L., Le Gros V., Just J., Molimard M.; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J.* 2018 May 10; 51 (5): pii: 1702523. <https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2017>.
- Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., Brusselle G.G., FitzGerald J.M., Chetta A., Humbert M., Katz L.E., Keene O.N., Yancey S.W., Chanez P. MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25; 371 (13): 1198-207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>. Epub 2014 Sep 8.
- Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., Bateman E.D., Brusselle G.G., Bardin P., Murphy K., Maspero J.F., O'Brien C., Korn S. 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 May; 3 (5): 355-66. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9). Epub 2015 Feb 23.
- Instructions for medical use of omalizumab. [Electronic resource] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b90c60e3-61d3-4aa7-bf8c-c0663ed1394b&t=. Accessed: 30.04.19 (in Russ.).
- Belevskii A.S., Ilyina N.I., Knyazhetskaya N.P., Kurbacheva O.M., Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S. Evaluation of the effectiveness of immunobiological therapy according to the analysis of current clinical practice in the management of patients with severe bronchial asthma. Data from the pilot project "All-Russian Register of Patients with Severe Asthma". *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2018; 4: 44-45. (in Russ.).
- The protocol of the meeting of the commission of the Ministry of Health of the Russian Federation on the formation of lists of drugs for medical use and the minimum assortment of drugs needed to provide medical care from 04/19/2019. Moscow. 2019. [Electronic resource] URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/protokol-zasedaniya-komissii-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-po-formirovaniyu-perechney-lekarstvennyh-preparatov-dlya-meditsinskogo-primeneniya-i-minimalnogo-assortimenta-lekarstvennyh-preparatov-neobhodimyyh-dlya-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi>. Accessed: 30.04.19 (in Russ.).
- Kulikov A.Yu., Makarova E.I., Avdeev S.N. et al. Pharmacoeconomic analysis of the use of the drug resizumab in the treatment of severe bronchial asthma with an eosinophilic type of airway inflammation. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (1): 50-60. (in Russ.).
- The official website of the State Register of maximum selling prices. [Electronic resource] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>. Accessed: 30.04.19 (in Russ.).
- Guidelines for conducting a comparative clinical and economic evaluation of a drug. FSBI Center for Expertise and Quality Control of Medical Care. Moscow. 2016; 20 s. (in Russ.).
- Tran T.N., Zeiger R.S., Peters S.P., Colice G., Newbold P., Goldman M., Chipps B.E. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 Jan; 116 (1): 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.10.027>.
- Guidelines for assessing the impact on the budget in the framework of the program of state guarantees of free medical care for citizens. Moscow. FSBI Center for Expertise and Quality Control of Medical Care. 2016; 27 s.

Сведения об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринвич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; заместитель главного врача ГКБ 24 ДЗМ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; ResearcherID: D-8826-2012. SPIN-код: 2725-9981. E-mail: serguei_kensarin@hotmail.com.

Дьяков Илья Николаевич – к.б.н., заведующий лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики». ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>; SPIN-код: 1854-0958.

Авдеев Сергей Николаевич – д.м.н., член-корр. РАН, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела ФГБУ НИИ пульмонологии; главный пульмонолог Минздрава РФ.

About the authors:

Sergey K. Zyryanov – MD, PhD, Professor & Head, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Chief Medical Officer, Clinical Hospital No. 24, Department of Healthcare of the City of Moscow. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; ResearcherID: D-8826-2012. SPIN-код: 2725-9981. E-mail: serguei_kensarin@hotmail.com.

Ilya N. Dyaakov – PhD (Biology), Head of the Laboratory of Biosynthesis of Immunoglobulins, Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; General Manager, Independent Center for Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>; SPIN-код: 1854-0958.

Sergey N. Avdeev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Deputy Director for Science, Federal Institute for Pulmonology Research; Chief Pulmonologist, Ministry of Health of the Russian Federation.