

# Дупилумаб при тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астме — экономические аспекты применения

Саласюк А.С., Фролов М.Ю., Барыкина И.Н.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Россия, Волгоград

**Аннотация.** Тяжёлая плохо контролируемая бронхиальная астма (БА) представляет значимую социальную проблему в связи со снижением качества жизни, высоким индексом инвалидизации и смертности. Внедрение нового биологического препарата дупилумаб в практику может изменить ситуацию в лучшую сторону. *Цель.* Сравнительная клинико-экономическая оценка дупилумаба с точки зрения перспектив включения в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС. *Материалы и методы.* Для расчёта затрат была использована модель Маркова для сравнения дупилумаба и омализумаба по переходам между состояниями обострения БА и контроля с шагом 4 недели. Расчёт целевой популяции показал, что число пациентов для назначения дупилумаба вместо омализумаба составляет 287 чел. в год. Принято во внимание, что в результате непрямого сравнения показана лучшая эффективность дупилумаба в сравнении с омализумабом (предупреждение 4,2 и 2,4 обострения/пациент/год соответственно,  $p < 0,05$ ). Горизонт анализа «влияния на бюджет» составил 3 года, ставка дисконтирования 5 %. Учтены только прямые медицинские затраты (стоимость лекарственных препаратов, затраты на их введение, стоимость госпитализаций амбулаторного лечения). *Результаты.* Стоимость годового курса дупилумаба составила 1 013 012 руб./пациент, что на 182,2 тыс. руб./пациент меньше, чем затраты на годовой курс терапии омализумабом (разница составляет 16,04 % с учётом затрат на введение препаратов). Учитывая число пациентов, потенциально доступных для терапии дупилумабом, включение данного препарата в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС позволит сократить расходы Программы государственных гарантий в размере 58,3 млн руб. за первый год и 162,2 млн руб. через 3 года (16,13 % экономии в сравнении с исходными затратами соответственно). Снижение расходов при применении дупилумаба связано с меньшими затратами на курс терапии, с сокращением затрат на госпитализацию и амбулаторное наблюдение пациентов. *Заключение.* На основании комплексного фармакоэкономического исследования подтверждена гипотеза о том, что включение дупилумаба в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС для лечения пациентов с тяжёлой БА экономически оправдано и может способствовать сокращению расходов бюджета в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; дупилумаб; омализумаб; клинико-экономический анализ; анализ технологии в здравоохранении

**Для цитирования:**

Саласюк А.С., Фролов М.Ю., Барыкина И.Н. Дупилумаб при тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астме — экономические аспекты применения // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.15—24. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10069.

## Dupilumab in the treatment of severe non-control bronchial asthma — economic aspects

Salasyuk AS, Frolov MYu, Barykina IN

FGBOU VO «Volgograd State Medical University», Russia, Volgograd

**Abstract.** Severe non-control Bronchial Asthma (BA) is a sufficient social problem with decreasing of quality of life, high index of disability and death. New biological drug — dupilumab — would improve the situation. *Materials and methods.* Markov's model has been used for efficacy comparison of dupilumab and omalizumab with cycles between remissions and exacerbations of BA with interval as 4 weeks. Target population was 287 naive patients per year which can be treated with dupilumab instead omalizumab. Non-direct comparison has shown that clinical efficacy of dupilumab was higher vs omalizumab (prevention of 4,2 and 2,4 exacerbations/year accordingly,  $p < 0,05$ ). Horizon of budget impact analysis (BIA) was 3 years, and discounting rate was 5 %. Only direct costs were used (drugs' costs, expenditures due to hospitalizations and out-patients department treatment). *Results.* Cost of dupilumab was 1 013 012 RUR/patient/year, that less on 182,2 thsd RUR than in omalizumab case (16,04 %). Dupilumab can reduce expenditures in frames of Governmental Guarantees Program on 58,3 mln. RUR for the first year, and 162,2 mln. RUR during 3 —years horizon (16,13 % saving). Direct costs reduction with dupilumab can explain by less expenditures on the cours of therapy as well as decreasing cost of hospitalization and out-patients cure. *Conclusion.* Hypothesis about possibilities of dupilumab inclusion into reimbursement programs has been confirmed from clinical-economic point of view.

**Keywords:** bronchial asthma; dupilumab; omalizumab; health-technology assessment

**For citations:**

Salasyuk AS, Frolov MYu, Barykina IN. Dupilumab in the treatment of severe non-control bronchial asthma — economic aspects. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:15—24. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10069.

Социальная значимость бронхиальной астмы (БА) не вызывает сомнений — частота её распространения в России достигает 6-6,9 % [1]. При этом заболевание является крайне гетерогенным по своим клиническим проявлениям, и наибольшие затраты ресурсов системы здравоохранения — до 50 % всех затрат на заболевание в целом — наблюдаются в относительно небольшой по численности подгруппе пациентов с БА [2]. Это пациенты, рефрактерные к рутинной терапии или отвечающие контролем только на приём высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с другими поддерживающими препаратами (и/или системными глюкокортикостероидами (СГКС)) [3]. Число таких пациентов в общей группе пациентов с БА по мнению экспертов составляет 5-10 % [4].

В связи с этим постоянно совершенствуются методы терапии пациентов с тяжёлой астмой. В соответствии с современными рекомендациями, она требует терапии 4-й и 5-й ступени, т. е. высоких доз ИГКС в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -адреномиметиками (ИГКС/ДДБА), тиотропия, СГКС и/или таргетной терапии [3]. Однако по меньшей мере 40 % пациентов, несмотря на приём высоких доз ИГКС/ДДБА, не достигают контроля БА [5]. В настоящее время предусмотрено несколько вариантов оптимизации терапии для пациентов, у которых не удаётся достичь достаточного контроля БА, несмотря на терапию в объёме, предусмотренном клиническими руководствами. Среди них наиболее часто в рутинной клинической практике используются СГКС. Однако их применение не всегда приводит к значимому клиническому эффекту и ассоциировано с развитием разнообразных побочных эффектов (включая задержку роста у детей, синдром Иценко-Кушинга, сахарный диабет и т. д.)

Разработка биологических препаратов, улучшающих контроль БА, воздействуя на различные иммунологические медиаторы тяжёлой астмы [6], стала новой эрой в терапии таких больных. Несмотря на разработку и применение специфических биологических препаратов, таких как омализумаб, не всегда удаётся достичь клинического ответа при тяжёлой БА [7]. Одним из следующих шагов по контролю БА является внедрение в клиническую практику препарата дупилумаб, представляющего собой человеческое моноклональное антитело, антагонист альфа-субъединицы рецептора интерлейкина-4 (IL-4R $\alpha$ ), которое связывается с субъ-

диницей IL-4R $\alpha$  и ингибирует передачу сигналов IL-4 и IL-13. Блокирование IL-4R $\alpha$  дупилумабом ингибирует индуцированное цитокинами IL-4 и IL-13 высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и IgE.

При этом в РКИ (DRI, QUEST, VENTURE) применение дупилумаба приводило к снижению количества обострений как в общей популяции пациентов с тяжёлой БА, так и в подгруппе пациентов с эозинофильным фенотипом (46-70 % в общей популяции пациентов и 66-81 % в подгруппе пациентов с эозинофильным фенотипом (>150 кл/мл)). Также отмечалось значимое улучшение функции лёгких (прирост ОФВ<sub>1</sub> составил 0,13-0,22 л в общей популяции пациентов и 0,21-0,32 л в подгруппе пациентов с эозинофильным фенотипом (>150 кл/мл)) [8—10; 12].

В исследовании VENTURE (пациенты с тяжёлой гормонозависимой БА) дупилумаб показал также способность снижать потребность в СГКС, при этом приводя к значимому улучшению контроля заболевания — половине пациентов удалось полностью прекратить использование СГКС, достигнуто 59 % снижение количества обострений и прирост ОФВ<sub>1</sub> на 0,22 л в общей популяции пациентов с тяжёлой БА у 71% больных — на 0,32 л — в подгруппе пациентов с эозинофильным фенотипом соответственно [10].

Препарат дупилумаб зарегистрирован в Российской Федерации в 2019 г. (Дупиксент, раствор для подкожного введения, Санофи Винтроп Индустрия, Франция).

Учитывая вышеизложенное, проведение оценки экономических последствий (анализ «влияния на бюджет» и анализ «затраты-эффективность») при включении дупилумаба в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (перечень ЖНВЛП) и в Перечень препаратов для обеспечения льготных категорий граждан (перечень ОНЛС) является актуальным, что и стало целью настоящего исследования.

В основную гипотезу фармакоэкономического исследования были положены следующие предположения:

- Сравнительная эффективность дупилумаба не уступает или превосходит эффективность других ГИБП;
- Включение дупилумаба в Перечни позволит сэкономить средства бюджета здравоохранения в сравнении с типичной клинической практикой.

Для подтверждения гипотезы были решены следующие задачи исследования:

- оценка сравнительной эффективности и безопасности дупилумаба в сравнении с омализумабом;
- разработка математической модели, описывающей динамику распределения наивных (не получавших ранее биологические препараты) пациентов с тяжёлой БА при использовании дупилумаба и омализумаба;
- оценка стоимости лекарственной терапии за год лечения для сравниваемых альтернатив;
- проведение анализа эффективности затрат для сравниваемых альтернатив на основании результатов непрямого сравнения;
- расчёт прямых и не прямых медицинских затрат, связанных с ведением пациентов;
- проведение анализа «влияния на бюджет»;
- оценка устойчивости полученных результатов с помощью анализа чувствительности при изменении стоимости препаратов, эффективности и числа пациентов целевой группы.

### Материалы и методы

Для оценки экономической эффективности в начале проведено не прямое сравнение (НС) дупилумаба с омализумабом по параметру «снижение частоты тяжёлых обострений» в качестве критерия клинической эффективности [11]. Она оценивалась в не прямом попарном сравнении эффективности и безопасности дупилумаба и омализумаба в терапии больных тяжёлой БА. Контрольным лечением во всех выбранных для НС РКИ было плацебо, использованное в качестве общего контроля. Характеристики исследований, включенных в НС дупилумаба и омализумаба, представлены в табл. 1.

Результаты мета-анализов и сравнительные результаты, полученные с помощью непрямого сравнения по методу Бушера [15], представлены на рис. 1.

При проведении НС учтено, что аллергические кожные тесты для дупилумаба не проводились, а исследования омализумаба включали пациентов с уровнем общего IgE 30—≤700 МЕ/мл и наличием по крайней мере одного антигенспецифического IgE с уровнем ≥0,35 МЕ/мл, и больные использова-

Таблица 1

Исследования, отобранные для непрямого сравнения дупилумаба и омализумаба

Популяция/ подгруппа	РКИ	N	IgE исходно (МЕ/мл)		Обострения за предыдущий год среднее (СО)	Возраст (годы, среднее, СО)
			Критерий включения	Среднее (СО)		
Дупилумаб	QUEST [9]	739	30—≤700	319 (305)	2,0 (2,4)	45,6 (14,9)
	DRI [12]	206	30—≤700	322 (247)	2,0 (1,6)	47,4 (12,8)
Омализумаб	INNOVATE [13]	482	30—≤700	194 (149)	2,5 (1,3)	43,3 (13,4)
	EXTRA [14]	848	30—≤700	177 (134)	2,0 (1,9)	44,5 (14,1)

Примечание: РКИ — рандомизированные клинические исследования; СО — стандартное отклонение.

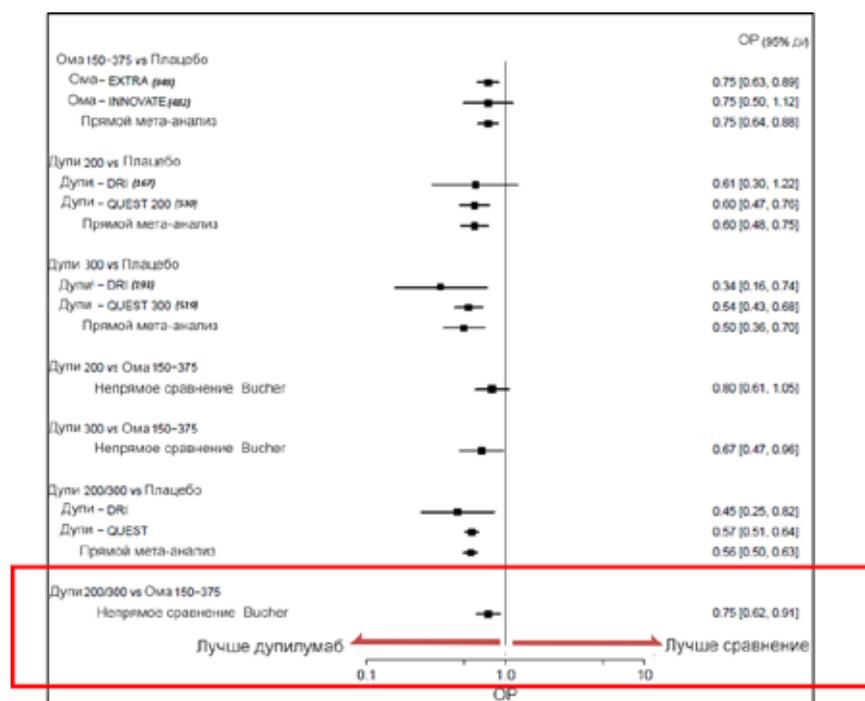


Рис. 1. Результаты непрямого сравнения дупилумаба и омализумаба по показателю количеству тяжёлых обострений БА в течение года (Дупи — дупилумаб, Ома — омализумаб, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал)

ли ИГКС в высоких дозах. Эти различия послужили основанием для формирования подгруппы, основанной на фенотипе аллергической астмы. Пациенты из РКИ дупилумаба были включены в подгруппу астмы, если имели исходно общий IgE  $\geq 30$  МЕ/мл и, по меньшей мере, один аллергенспецифический IgE  $\geq 0,35$  МЕ/л для корректного сопоставления. Проведённое не прямое сравнение свидетельствует о том, что дупилумаб имеет статистически значимое ( $p < 0,05$ ) клиническое преимущество по показателю предупреждения количества тяжёлых обострений БА по сравнению с омализумабом в рассмотренных дозировках.

В ходе настоящего исследования была построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, которая позволяет провести анализ затрат и эффективности и анализ «влияния на бюджет» дупилумаба и омализумаба [16—18].

Прямые затраты определены как затраты на лекарственную терапию дупилумабом и омализумабом, затраты на купирование тяжёлых обострений (затраты на вызов скорой помощи бригады, госпитализации и амбулаторного лечения). Стоимость базовой терапии (ИГКС, бронходилататоры и др.) принималась одинаковой для рассматриваемых вариантов терапии. Определялись затраты на диспансерное наблюдение перед назначением и в процессе терапии ГИБП, включая визиты к специалистам, смену терапии.

Для расчёта затрат на лекарственную терапию были использованы режимы дозирования, рекомендованные в инструкциях к применению препаратов.

Стоимость омализумаба (Ксолар, Новартис фарма) взята из Государственного реестра предельных отпускных цен (ГРЛС) по состоянию на 06.04.2019 [19]. Стоимость препарата дупилумаб была предоставлена компанией-производителем (табл. 2).

В среднем, стоимость дупилумаба для фармакоэкономического анализа определена как средняя между дозировками 200 и 300 мг, т. е. 77 923 руб. [20].

Расчёты выполнены на применение дупилумаба в дозе 200 или 300 мг подкожно каждые 2 недели (инструкция по медицинскому применению [25]). Омализумаб рассчитан по массе тела пациента 80 кг в соответствии с опубликованными данными [21]. Согласно действующей инструкции по медицинскому применению препарата омализумаб, при уровне IgE 450 МЕ/мл дозировка препарата не изменяется в случае массы тела пациентов от 71 до 90 кг. Далее был выполнен расчёт средневзвешенной стоимости 1 введения омализумаба на основании данных Российского Регистра больных с тяжёлой БА [22] (рис. 2).

В группе (100; 450) среднее значение IgE составляет 275 МЕ/мл. Таким образом, в модели 63 % пациентов должны получать омализумаб 1 раз в 4 недели в дозе 450 мг (3 уп. по 150 мг), 16 % пациентов — 450 мг 1 раз в 2 недели (3 уп. по 150 мг) и 21 % — 600 мг 1 раз в 2 недели (4 уп. по 150 мг). С учётом стоимости препарата, средневзвешенная стоимость 1 введения омализумаба составила 45 969 руб. (табл. 3).

При оценке затрат на тяжёлое обострение БА, требующее госпитализации, использовали тариф ТФОМС 2018 г. «Стоимость законченного случая лечения бронхиальной астмы тяжёлого течения». В качестве источника информации о затратах на оказание медицинской помощи было использовано Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2018 год [23].

Согласно структуре модели (рис. 3), пациент может находиться в состоянии контроля, а также переходить в состояние неконтролируемой астмы с развитием обострения, требующего госпитализации/амбулатор-

Таблица 2

Цены на лекарственные препараты, использованные в анализе

МНН (Торговое наименование)	Форма выпуска, упаковка	Стоимость (без учёта НДС), руб.	Стоимость с учётом НДС (10 %), руб.	Стоимость с учётом средней оптовой надбавки (10 %), руб.
Дупилумаб (Дупиксент)	Раствор для подкожного введения 200 мг, 2 шт. — предварительно заполненные шприцы	51 520*	56 672	62 339
Дупилумаб (Дупиксент)	Раствор для подкожного введения 300 мг, 2 шт. — предварительно заполненные шприцы	77 280*	85 008	93 508
Омализумаб (Ксолар)	Раствор для подкожного введения, 1 мл 150 мг, 1 предварительно заполненный шприц 1 шт. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, 1 шт. — флаконы (1) / в комплекте с растворителем: вода для инъекций (ампулы) 2 мл / пачки картонные	16 807**	18 488	20 336

Примечания: \* цена, которую производитель планирует зарегистрировать в случае включения препарата в Перечень ЖНВЛП; \*\* зарегистрированная цена.

Таблица 3

Расчёт средневзвешенной стоимости омализумаба на основании данных российского регистра больных тяжёлой БА о распределении больных в зависимости от уровня IgE [22]

№	Концентрация IgE (МЕ/мл)	Среднее значение IgE (МЕ/мл) для подгруппы	Доля больных от числа всех пациентов с повышенным уровнем IgE	Средняя дозировка на введение (мг)	Кол-во упаковок	Число введений в год	Стоимость 1 введения (руб.)
1	100 — 450	275	0,63	450	3	13	17 387
2	450 — 700	575	0,16	450	3	26	8 874
3	>700	700+	0,21	600	4	26	15 529
<b>ИТОГО:</b>							<b>41 790</b>

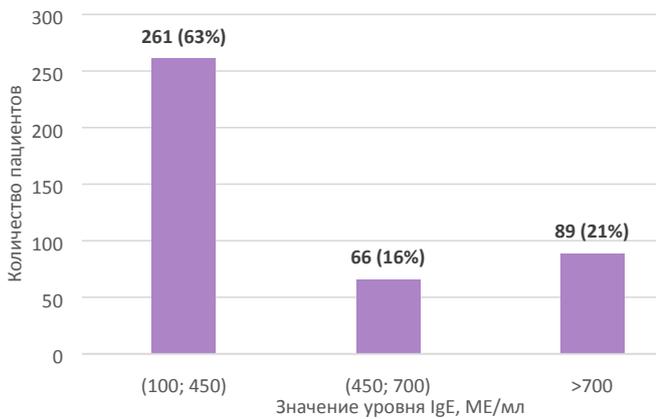


Рис. 2. Данные Российского Регистра пациентов с тяжёлой БА [22]



Рис. 3. Структура модели

ного лечения. Сделано научное предположение, что все пациенты с тяжёлым обострением БА нуждаются либо в госпитализации, либо в амбулаторной терапии. Количество тяжёлых обострений в популяции

пациентов с тяжёлой БА составило 9,5 случая в год. Количество госпитализаций составило 2,55 случая в год [30]. Таким образом, расчётный процент тяжёлых обострений был рассчитан по следующей формуле

$$\% \text{ обострений с госпитализацией} = \frac{\text{количество госпитализаций}}{\text{кол} - \text{во госпитализаций} + \text{кол} - \text{во амб. визитов в связи с обострением}}$$

И составил 27 %.

Вероятности перехода между состояниями рассчитаны на основании НС дупилумаба и омализумаба по формуле:

$$p = 1 - e^{-1}$$

для соответствующего временного отрезка цикла [31].

Количество предотвращённых обострений для омализумаба рассчитывалось как:

$$\text{Кол} - \text{во обострений ома} = \text{ОР обострения vs плацебо} * \text{частота обострений на плацебо}$$

Количество предотвращённых обострений для дупилумаба рассчитывалось как:

$$\text{Кол} - \text{во обострений дупилумаб.} = \text{ОР обострения vs ома} * \text{частоту обострений на ома}$$

Итоговые вероятности перехода между состояниями модели представлены в табл. 4.

Временной горизонт модели составлял 3 года (39 циклов). В модели сделано допущение, что вероятности перехода между состояниями остаются неизменными в течение всего периода моделирования. При оценке затрат в каждом состоянии модели не учитывались равнозначные затраты, например, на поддерживающую терапию. При расчёте затрат было учтено дисконтирование по ставке дисконтирования 5 %.

Анализ «влияния на бюджет» (АВБ) выполнялся с годичной и 3-летней временной перспективой.

Количество пациентов, потенциально подходящих для терапии дупилумабом или омализумабом, рассчитывалось следующим образом.

Согласно данным IMS Health (IQVIA) [24] с 2015 по 2018 гг. прирост числа пациентов, получивших терапию препаратом омализумаб, составил в среднем 52 %. По данным на конец 2018 г., в настоящее время препарат получают 788 человек. С учётом среднего темпа прироста количество пациентов, которым потребуется лечение омализумабом в 2019 г., может составить 1 198 чел. (динамика за последние 3 года), из которых 410 пациентов будут бионаивными. Согласно данным российского Регистра [22], среди всех пациентов с тяжёлой БА количество больных с уровнем IgE >100 МЕ/л составляет 70 %. Таким образом, количество бионаивных пациентов, которым может быть показан дупилумаб, может составить 287 человек (рис. 4).

Для изучения влияния изменчивости параметров проведённого анализа на результаты исследования проведён анализ чувствительности. В качестве изменяющихся параметров выбраны стоимость препаратов, размер целевой группы, эффективность.

### Результаты

#### Клинико-экономический анализ

Прямые затраты при применении дупилумаба без учёта стоимости введения, оказались на 15,24 % ниже по сравнению с таковыми на омализумаб (рис. 5). При этом общие прямые расходы при применении дупилумаба ожидаются ниже, чем на омализумаб, на 15,97 %.

Согласно полученным результатам, уже в первый год включение дупилумаба в Перечень ЖНВЛП и ОНЛС может обеспечить экономию государственного бюджета 58,3 млн руб. (16 % экономии в сравнении с омализумабом), в том числе за счёт снижения затрат на лекарственную терапию 52,3 млн руб. (-15,24 % по сравнению с омализумабом), что позволит дополнительно обеспечить до 60 новых пациентов к целевой группе терапией дупилумабом (анализ упущённых возможностей). За 3 года экономия средств при назначении дупилумаба вместо омализумаба должна составить 16,13 %. Проведённый анализ показывает, что включение препарата дупилумаб в Перечень

Таблица 4

Схема расчёта вероятностей переходов в модели

Событие	Дупилумаб	Омализумаб
Относительный риск тяжёлых обострений БА [18]	0,75 (по сравнению с омализумабом)	0,75 (по сравнению с плацебо)
Снижение риска тяжёлых обострений БА	0,25 (=1-0,75)	0,25 (=1-0,75)
Количество тяжёлых обострений на 1 пациента в год. Для плацебо=9,5 [4]	5,35 (=7,125-0,25*7,125)	7,125 (=9,50-0,25*9,500)
Кол-во предотвращённых обострений на 1 пациента в год	4,156 (=9,500-5,35)	2,375 (=9,500-7,125)
<b>Вероятности переходов между состояниями в модели</b>		
Вероятность перехода из состояния «контролируемая астма» в состояние «обострение»	0,337 $p=1-e^{-rt}$	0,422 $p=1-e^{-rt}$
Вероятность перехода из состояния «обострение» в состояние «контролируемая астма»	0,66 (=1-0,34)	0,58 (=1-0,42)

Примечание:  $rt$  — скорость события в модели, умноженная на определенный период времени.

Таблица 5

Суммарные затраты на терапию БА при применении сравниваемых стратегий терапии

МНН	Затраты на фармакотерапию, руб.	Затраты на введение препаратов, руб.	Затраты на компенсацию обострений в стационаре, руб.	Затраты на амбулаторную помощь при обострениях, руб.	Сумма затрат 1 год, руб.	Сумма затрат 3 года, руб.
Дупилумаб	290 734 444	177 535	12 677 952	2 163 546	305 753 477	843 447 489
Омализумаб	343 020 678	3 161 904	15 226 225	2 600 431	364 009 238	1 005 621 377
Разница	52 286 234				58 255 615	162 173 888

ни ЖНВЛП и ОНЛС позволяет обеспечить доступность дупилумаба нуждающимся в нём пациентам с получением экономии бюджетных средств (табл. 5).

*Анализ чувствительности*

Для оценки устойчивости полученных результатов клинико-экономического анализа и анализа «влияния на бюджет» был проведён анализ чувствительности, показывающий степень влияния изменений исходных параметров на конечные результаты моделирования. Как было указано ранее, уровень неопределённости был равен 5-20 %. Таким образом, выбранные параметры были изменены на ±5-20 % от базового уровня (детерминированного уровня).

Было изучено влияние изменения следующих параметров:

- Стоимость упаковки дупилумаба;
- Стоимость упаковки омализумаба;
- Численность популяции пациентов;
- Количество предотвращённых обострений БА.

Анализ чувствительности клинико-экономического анализа и анализа «влияния на бюджет» пол-

ностью подтвердил устойчивость модели, а следовательно, и нижеследующие выводы:

- Включение препарата дупилумаб в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС позволяет обеспечить доступность дупилумаба нуждающимся в нем пациентам с получением экономии бюджетных средств;
- Стоимость годового курса дупилумаба составила 1 013 012 руб., что на 182,2 тыс. руб./больной меньше, чем затраты на годовой курс терапии омализумабом (разница составляет 16,04 % с учётом затрат на введение препаратов);
- Учитывая число пациентов, потенциально доступных для терапии дупилумабом, включение данного препарата в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС позволит сократить расходы Программы государственных гарантий в размере 58,3 млн руб. за первый год и 162,2 млн руб. через 3 года (16,13 % экономии в сравнении с исходными затратами соответственно). Снижение расходов при применении дупилумаба связано с меньшими затратами на курс терапии, с сокращением затрат на госпитализацию и амбулаторное наблюдение пациентов.



Рис. 4. Расчёт целевой популяции для проведения анализа «влияния на бюджет»

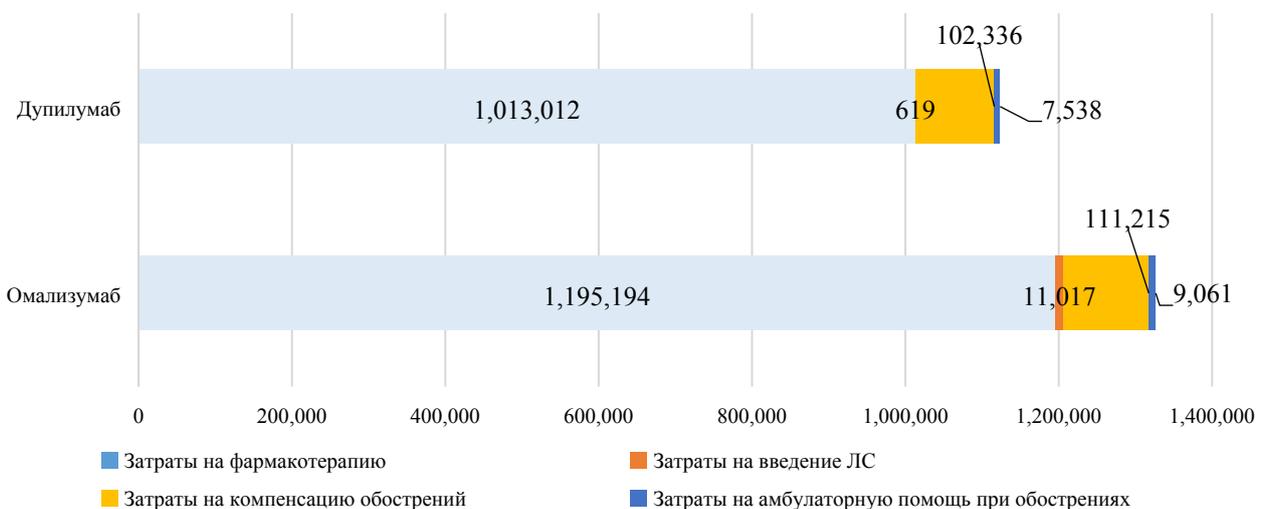


Рис. 5. Прямые медицинские затраты при применении сравниваемых стратегий терапии при горизонте моделирования 1 год (руб.)

Таблица 6

Результаты анализа чувствительности для результатов клинко-экономического анализа и анализа «влияния на бюджет» \*

Изменяемый параметр	Исходное значение							
	-20%	-15%	-10%	-5%	5%	10%	15%	20%
Стоимость 1 упаковки дупилумаба	62 338	66 235	70 131	74 027	77 923	81 819	85 715	89 611
Стоимость 1 упаковки омализумаба	16 269	17 286	18 302	19 319	20 336	21 353	22 370	23 386
Количество обострений, дупилумаб	4,28	4,54	4,81	5,08	5,34	5,61	5,88	6,15
Количество обострений, омализумаб	5,70	6,06	6,41	6,77	7,13	7,48	7,84	8,19
Количество пациентов	230	244	258	273	287	301	316	330
<b>Значения анализа влияния на бюджет (разница затрат при терапии дупилумабом и омализумабом) при временном горизонте 1 год на всю популяцию пациентов, руб.</b>								
<b>При изменении параметра:</b>								
Стоимость 1 упаковки дупилумаба	116 402 650	87 329 206	79 935 496	72 792 483	58 255 761	43 719 039	29 182 317	14 645 595
Стоимость 1 упаковки омализумаба	-10 348 375	6 802 659	23 953 693	41 104 727	58 255 761	75 406 795	92 557 829	109 708 863
Количество обострений, дупилумаб	60 253 352	59 738 455	59 234 032	58 739 870	58 255 761	57 781 501	57 316 888	56 861 727
Количество обострений, омализумаб	55 900 796	56 513 955	57 110 538	57 690 995	58 255 761	58 805 260	59 339 906	59 860 099
Количество пациентов	46 685 802	49 527 546	52 369 290	55 414 017	58 255 761	61 097 506	64 142 232	66 983 976
<b>% колебания результатов анализа "влияния на бюджет" при временном горизонте 1 год на всю популяцию пациентов, %</b>								
<b>При изменении параметра:</b>								
Стоимость 1 упаковки дупилумаба	-100%	-50%	-37%	-25%	100,00%	25%	50%	75%
Стоимость 1 упаковки омализумаба	118%	88%	59%	29%	100,00%	-29%	-59%	-88%
Количество обострений, дупилумаб	-3,43%	-2,55%	-1,68%	-0,83%	100,00%	0,81%	1,61%	2,39%
Количество обострений, омализумаб	4,04%	2,99%	1,97%	0,97%	100,00%	-0,94%	-1,86%	-2,75%
Количество пациентов	0%	0%	0%	0%	100,00%	0%	0%	0%
<b>Значения результатов клинко-экономического анализа (разница затрат при терапии дупилумабом и омализумабом) при временном горизонте 1 год на 1 пациента, руб.</b>								
<b>При изменении параметра:</b>								
Стоимость 1 упаковки дупилумаба	395 159	344 508	293 858	243 207	192 556	141 906	91 255	40 605
Стоимость 1 упаковки омализумаба	-46 482	13 277	73 037	132 797	192 556	194 113	212 222	230 331
Количество обострений, дупилумаб	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556
Количество обострений, омализумаб	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556
Количество пациентов	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556	192 556
<b>% колебания результатов клинко-экономического анализа (разница затрат при терапии дупилумабом и омализумабом) при временном горизонте 1 год на 1 пациента, %</b>								
<b>При изменении параметра:</b>								
Стоимость 1 упаковки дупилумаба	-105	-79	-53	-26	100,00%	26	53	79
Стоимость 1 упаковки омализумаба	124	93%	62%	31	100,00%	-1	-10	-20
Количество обострений, дупилумаб	0	0	0	0	100,00%	0	0	0
Количество обострений, омализумаб	0	0	0	0	100,00%	0	0	0
Количество пациентов	0	0	0	0	100,00%	0	0	0

Примечания: \* — Цвет ячеек таблицы показывает, как меняется результат анализа в зависимости от изменений параметров.

Не меняется Увеличение Снижение

**Благодарность:** Авторы выражают благодарность д. м. н., профессору О.И. Карпову и Ю.И. Акимовой за помощь в подготовке статьи.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Заказчиком исследования выступала компания АО «Санофи Россия», влияния на результаты и выводы заказчик не оказывал.

**Участие авторов.** Саласюк А.С. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Саласюк А.С., Фролов М.Ю. — написание текста; Барыкина И.Н. — редактирование текста.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

### Саласюк Алла Сергеевна

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: salasyukas@outlook.com

ORCID ID: 0000-0002-6611-9165

SPIN-код: 2651-2916

к. м. н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград

### Фролов Максим Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-7061-6164

SPIN-код: 7585-1728

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград

### Барыкина Ирина Николаевна

ORCID ID: 0000-0002-7061-6164

SPIN-код: 5894-7499

к. м. н., доцент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград

### Salasyuk Alla

*Corresponding author*

e-mail: salasyukas@outlook.com

ORCID ID: 0000-0002-6611-9165

SPIN-code: 2651-2916

Ph.D., assistant of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians VolgSMU, Volgograd

### Frolov Maxim

ORCID ID: 0000-0002-0389-560X

SPIN-code: 7585-1728

Ph.D., associate professor of the Department of Clinical Pharmacology & Intensive Care VolgSMU, Volgograd

### Barykina Irina

ORCID ID: 0000-0002-7061-6164

SPIN-code: 5894-7499

Ph.D., associate professor of the Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Advanced Training of Physicians VolgSMU, Volgograd

## Литература / References

1. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov N, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;12(9):963-74. DOI: 10.2147/COPD.S67283
2. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее / *Consilium Medicum.* — 2016. — Т.18. — №11. — С.30-38 [Nenasheva NM. Biological therapy of asthma. *Consilium Medicum.* 2016;18(11):30-38 (In Russ).]
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. Available from: <http://www.ginasthma.org>
4. Ильина Н.И., Ненашева Н.М., Авдеев С.Н. и др. Алгоритм биопенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей / *Российский аллергологический журнал.* — 2017. — №3. — С.5-18. [Ilyina NI, Nenasheva NM, Avdeev SN, et al. Algorithm of biophenotyping and choice of medication for targeted therapy of severe uncontrolled asthma with eosinophilic type of airways inflammation. *Rossiyskiy Allergologicheskij Zhurnal.* 2017;3:5-18. (In Russ).]
5. Wang F, 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
6. Al Efraij K, FitzGerald JM. Current and emerging treatments for severe asthma. *J Thorac Dis.* 2015;7:E522—E525. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.73
7. Farnaz T, Ledford DK. Omalizumab for severe asthma: toward personalized treatment based on biomarker profile and clinical history. *J Asthma Allergy.* 2018;11:53-61. DOI: 10.2147/JAA.S107982. eCollection 2018
8. Corren J, Castro M, Chanez P, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(1):41-49.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2018.08.005
9. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, et al. A Randomized, Controlled Phase 3 Study, Liberty Asthma QUEST: Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate Dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe Asthma. *Adv Ther.* 2018;35(5):737-748. DOI: 10.1007/s12325-018-0702-4
10. Rabe KF, Nair P, Brusselle G. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475-2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093
11. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации Российского респираторного общества. 2018. — 90с. <http://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf> обращение к ресурсу 08.04.2019 [Bronchial Asthma. Clinical Guidelines of the Russian Respiratory Society, 2018. — 90p. (In Russ).]
12. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016;388(10039):31-44. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5

13. 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.
14. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, 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
15. Wells GA, Sultan SA, Chen L, et al. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. 111p.
16. *Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений* / Ред. И.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина. 2005; 352с. [Farmakoeconomika i farmakoepidemiologia — praktika priemlemykh reshenij. / Red. V.B. Gerasimov, A.L. Khokhlov, O.I. Karпов. — Moscow. Meditsina; 2005. (In Russ).]
17. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>
18. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>
19. Государственный реестр предельных отпускных цен на лекарственные средства. [Электронный ресурс] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> (Дата обращения 23.02.2019).
20. Comparative Efficacy of Dupilumab vs. Approved Biologic Therapies for Persistent and Uncontrolled Asthma. Technical Report. EVA-22780 | October 8, 2018 | Version 5.0.
21. Колбин А.С., Клишко Н.Н., Андреев Б.В. Клинико-экономическое обоснование применения Ксолара (омализумаб) при бронхиальной астме // *Качественная клиническая практика*. — 2008. — №2. — С.53-61. [Kolbin AS, Klimko NN, Andreev BV. Kliniko-ekonomicheskoe obosnovanie primeneniya Xolair (omalizumab) pri bronchialnoy astme. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2008;2:53—61. (In Russ).]
22. Регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на территории РФ [Электронный ресурс]. URL: <https://rosmed.info/project?id=73> (дата обращения: 26.11.2018).
23. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2018 год (г. Москва, 29 декабря 2017 г. с изменениями и дополнениями.) [Электронный ресурс] URL: <http://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarif/> (дата обращения: 26.11.2018).
24. Данные IMS Health (IQVIA) по закупкам препарата омализумаб за 2015-2018 гг.
25. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб) от 04.04.2019. Номер ЛП-005440. Электронный ресурс: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=aefa9526-0e39-4644-8417-434fd40ebf95&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aefa9526-0e39-4644-8417-434fd40ebf95&t=) дата доступа 13.06.2019.