

# Клинико-экономический анализ применения лекарственного средства реслизумаб в лечении пациентов с тяжелой аллергической эозинофильной астмой

А.С. Колбин<sup>1,2</sup>, С.Н. Авдеев<sup>3</sup>, М.В. Журавлева<sup>3,4</sup>, Ю.М. Гомон<sup>1</sup>, Ю.Е. Балькина<sup>2</sup>, Н.В. Матвеев<sup>5</sup>, М.А. Проскурин<sup>1</sup>, С.В. Федосенко<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ООО «Тева», Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

## Резюме

Бронхиальная астма является гетерогенным хроническим заболеванием дыхательных путей. Один из эндотипов астмы – эозинофильная астма, сопровождающаяся эозинофилией как периферической крови, так и дыхательных путей, при этом выраженная эозинофилия, как правило, ассоциируется с более тяжелым течением астмы. Моноклональные антитела (МАТ) против интерлейкина-5 (ИЛ-5) способны снижать содержание эозинофилов в периферической крови и тканях у астматиков. Первым лекарственным препаратом из этого класса, зарегистрированным в России, стал реслизумаб.

**Цель исследования.** Сравнительный клинико-экономический анализ применения реслизумаба у пациентов с atopической бронхиальной астмой и эозинофилией.

**Материалы и методы.** В качестве лекарственного препарата сравнения выбран омализумаб, поскольку до настоящего времени он являлся единственным МАТ для лечения тяжелой астмы в России. Популяция пациентов включала больных atopической астмой как с высокими уровнями IgE, так и с высоким уровнем эозинофилов в периферической крови, т. е. лиц, которым показаны как омализумаб, так и реслизумаб. В качестве критерия эффективности использовали снижение числа обострений, требовавших назначения системных глюкокортикостероидов, а также увеличение показателя QALY. Использовали не прямое сравнительное исследование, так как прямое сравнение до настоящего времени не проводили. В результате продемонстрировано, что использование реслизумаба приводило к статистически значимому снижению частоты клинически значимых обострений астмы по сравнению с использованием омализумаба. Полезность двух стратегий терапии астмы сравнивали с использованием марковских моделей, с учетом частоты обострений, их тяжести, а также потерь QALY вследствие обострения. Горизонт моделирования составил 12 мес.

**Результаты.** Терапия реслизумабом оказалась на 37,2% менее затратной по сравнению с омализумабом для пациентов, которым в равной степени могут быть показаны оба препарата. Вычисленные соотношения «затраты–эффективность» и «затраты–полезность» были в пользу реслизумаба. Анализ влияния на бюджет продемонстрировал значительный эффект реслизумаба на сокращение расходов бюджета. Для 4250 пациентов (ориентировочное число пациентов с тяжелой atopической астмой и эозинофилией в России) использование реслизумаба могло бы сократить расходы на их терапию на сумму до 4896 млн рублей в год.

**Заключение.** В сравнении с омализумабом, для пациентов с тяжелой atopической эозинофильной астмой, которым в равной степени показаны оба препарата, реслизумаб может быть рассмотрен в качестве более целесообразной с фармакоэкономических позиций медицинской технологии.

*Ключевые слова:* фармакоэкономика, реслизумаб, омализумаб, тяжелая эозинофильная астма, анализ влияния на бюджет, анализ «затраты–эффективность», моноклональные антитела, интерлейкин-5, прямые затраты.

*Для цитирования:* Колбин А.С., Авдеев С.Н., Журавлева М.В. и др. Клинико-экономический анализ применения лекарственного средства реслизумаб в лечении пациентов с тяжелой аллергической эозинофильной астмой. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (12): 47–56. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000452

## Clinical and economic analysis of Reslizumab use in the treatment of patients with severe allergic eosinophilic asthma

A.S. Kolbin<sup>1,2</sup>, S.N. Avdeev<sup>3</sup>, M.V. Zhuravleva<sup>3,4</sup>, Yu.M. Gomon<sup>1</sup>, Yu.E. Balykina<sup>2</sup>, N.V. Matveyev<sup>5</sup>, M.A. Proskurin<sup>1</sup>, S.V. Fedosenko<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>“Teva” Limited Liability Company, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Asthma is a heterogeneous chronic disease of airways. One of its endotypes is eosinophilic asthma, accompanied by both peripheral blood and airway eosinophilia, where severe eosinophilia is usually associated with more severe asthma. Anti-interleukin-5 (IL-5) monoclonal antibodies (MAb) can reduce eosinophil counts in peripheral blood and tissues in asthma patients. The first drug of this class registered in Russia was reslizumab.

**Aim.** Comparative clinical and economic analysis of reslizumab use in patients with allergic asthma and eosinophilia.

**Materials and methods.** Omalizumab was chosen as a reference drug, because until now it was the only MAb for the treatment of severe asthma in Russia. The study population included patients with allergic asthma with both high levels of IgE and high eosinophil counts in peripheral blood, i.e. individuals eligible for both omalizumab and reslizumab treatment. A decrease in the number of exacerbations

requiring prescription of systemic corticosteroids and an increase in QALY index was used as efficacy criteria. An indirect comparative study was used, because no direct comparison has been conducted to date. As a result, reslizumab demonstrated a statistically significant reduction in the frequency of clinically significant asthma exacerbations compared with omalizumab. The utility of the both asthma treatment strategies was compared using Markov models, taking into account the frequency of exacerbations, their severity, as well as decrease in QALYs due to exacerbations. The time horizon was 12 months.

**Results.** Reslizumab treatment was 37.2% less expensive compared with omalizumab for the patients who are equally eligible for the both drugs. The calculated cost-effectiveness and cost-utility ratios were in favor of reslizumab. Budget impact analysis showed a significant effect of reslizumab on reducing budget costs. If reslizumab is used in 4250 patients (an estimated number of patients with severe allergic asthma and eosinophilia in Russia), this would reduce the costs for their treatment by up to 4896 million rubles per year.

**Conclusions.** For patients with severe allergic eosinophilic asthma who are equally eligible for the both drugs, reslizumab can be considered a more reasonable medical technology in terms of pharmacoeconomics when compared with omalizumab.

*Keywords:* pharmacoeconomics, reslizumab, omalizumab, severe eosinophilic asthma, budget impact analysis, cost-effectiveness analysis, monoclonal antibodies, interleukin-5, direct costs.

*For citation:* Kolbin A.S., Avdeev S.N., Zhuravleva M.V., et al. Clinical and economic analysis of Reslizumab use in the treatment of patients with severe allergic eosinophilic asthma. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (12): 47–56. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000452

АВБ – анализ влияния на бюджет  
 БА – бронхиальная астма  
 ДДБА – длительнодействующие β-агонисты  
 ДП – дыхательные пути  
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
 ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
 КДБА – короткодействующие β-агонисты  
 ЛП – лекарственный препарат  
 МАТ – моноклональные антитела  
 НЯ – нежелательные явления  
 ОМС – обязательное медицинское страхование  
 ОР – относительный риск  
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

РКИ – рандомизированные клинические исследования  
 СНЯ – серьезные нежелательные явления  
 ФВД – функция внешнего дыхания  
 АСQ – Asthma Control Questionnaire  
 АQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire  
 CER – показатель «затраты–эффективность» (cost-effectiveness ratio)  
 CUR – показатель «затраты–полезность» (cost-utility ratio)  
 IgE – иммуноглобулин E  
 IL – интерлейкин  
 mITT – пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного препарата  
 QALYs – годы жизни с поправкой на качество

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением в дыхательных путях (ДП) и проявляющееся такими респираторными симптомами, как свистящее дыхание, одышка, стеснение в груди, а также кашель, которые изменяются в своей интенсивности с течением времени и сопровождаются изменением показателей экспираторного потока [1]. Одним из эндотипов астмы является эозинофильная БА, сопровождающаяся повышенным содержанием эозинофилов в крови и мокроте, приводящим к повышенному содержанию провоспалительных медиаторов [2]. Повышенный уровень эозинофилов в крови ( $\geq 300$ –400 кл/мкл) ассоциирован с отсутствием контроля над астмой и более тяжелым течением заболевания, снижением функции легких и развитием фиксированной бронхиальной обструк-

ции, а также высокими рисками обострений и повышенными затратами со стороны системы здравоохранения [3–5]. Повышенный уровень эозинофилов в крови и ДП у пациентов с аллергической БА может быть связан не только с активностью Th2-клеток, но и с сочетанным активированием врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2). В совокупности эти клетки обеспечивают продукцию специфического профиля цитокинов и медиаторов воспаления, включающих IgE, интерлейкин-4 (IL-4), IL-5, IL-9, IL-13. Таким образом, фенотип тяжелой аллергической эозинофильной астмы, реализуемый с участием цитокинов T2-профиля, относится к так называемому T2-эндотипу БА [6–9].

Длительное время единственным доступным лекарственным препаратом (ЛП) моноклональных антител (МАТ) для лечения больных тяжелой аллергической астмой с эозинофилией крови и ДП оставался омализумаб, представляющий собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG1k-антитела, которые связываются с Fc-регионом свободного IgE и нейтрализуют его. Образующиеся при этом комплексы омализумаб – IgE становятся неспособными связываться с клеточным мембранным рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов и активировать его, что препятствует распознаванию аллергена этими эффекторными клетками [10]. В то же время существует группа пациентов, для которых терапия омализумабом либо не позволяет добиться оптимального клинического эффекта, либо назначение данного вида

*Сведения об авторах:*

Авдеев Сергей Николаевич – д.м.н., член-корр. РАН, проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Журавлева Марина Владимировна – д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», главный внештатный специалист клинический фармаколог, зам. директора центра клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России

Гомон Юлия Михайловна – к.м.н., доц. каф. клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Балькина Юлия Ефимовна – к.ф.-м.н., доц. факультета прикладной математики – процессов управления ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Матвеев Николай Валентинович – д.м.н., менеджер по экономике здравоохранения ООО «Тева»

Проскурин Максим Александрович – специалист факультета прикладной математики – процессов управления ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Федосенко Сергей Вячеславович – д.м.н., старший медицинский советник ООО «Тева»; проф. каф. общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Сибирский ГМУ»

*Контактная информация:*

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., проф., зав. каф. клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»; проф. каф. фармакологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»; тел: +7(812)338-66-85; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

лечения не представляется возможным (например, в связи с ограничением расчета дозы омализумаба при уровне исходного IgE >1500 МЕ/мл) [11, 12].

Другим видом доступной сегодня таргетной биологической терапии, подтвердившей эффективность в лечении тяжелой эозинофильной астмы, в том числе и атопического генеза, является назначение анти-IL-5 МАТ, одним из которых является ЛП реслизумаб (Синкейро). Реслизумаб – высокоаффинное гуманизованное моноклональное IgG4k-антитело к IL-5, которое способно угнетать пролиферацию эозинофильных клеточных линий в очень низких концентрациях, а также подавляет приток эозинофилов в легкие и снижает их выживаемость [13–15].

Реслизумаб показан для предотвращения обострений, облегчения симптомов и улучшения функции легких у взрослых пациентов, страдающих бронхиальной астмой с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля в результате терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [16].

Так, по данным субанализа результатов опорных клинических исследований программы BREATH, в группе больных тяжелой аллергической астмой с уровнем эозинофилов крови  $\geq 400$  кл/мкл, подходящих также для лечения омализумабом, на фоне терапии реслизумабом в сравнении с результатом плацебо наблюдалось значимое и устойчивое снижение частоты обострений БА на 42%, увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на 173 мл, а также значимое улучшение качества жизни и контроля над астмой [17].

В 24-недельном мультицентровом проспективном исследовании L.A. Perez de Llano и соавт. (2019) продемонстрирована эффективность использования реслизумаба в популяции пациентов женского пола ( $n=29$ ), страдающих тяжелой аллергической эозинофильной астмой с уровнем эозинофилов в крови  $\geq 400$  кл/мкл, течение которой оставалось неконтролируемым несмотря на предшествующее лечение анти-IgE (омализумаб) на протяжении как минимум 16 нед. При этом последняя доза омализумаба вводилась пациентам не менее чем за 5 мес до начала исследования (до перевода на реслизумаб). В результате исследования среднее значение Asthma Control Test (ACT) выросло с 13 баллов исходно до 21 балла на 24-й неделе ( $p=0,002$ ). У 60% пациентов, включенных в исследование, течение астмы по результатам лечения оценивалось как контролируемое (ACT  $\geq 20$  баллов без эпизодов обострений БА). Доля пациентов, получавших ежедневно системные глюкокортикостероиды, снизилась с 72,4 до 52,0% ( $p=0,019$ ) [12].

Таким образом, реслизумаб предоставляет новые возможности для терапии пациентов с эозинофильной бронхиальной астмой как неатопического, так и аллергического фенотипов, включая пациентов, подходящих для лечения омализумабом, и больных с предшествующим опытом неэффективной анти-IgE-терапии.

Важно отметить, что использование дорогостоящей биологической терапии требует тщательного отбора наиболее чувствительных к конкретному МАТ пациентов, а также оценки фармакоэкономических преимуществ существующих альтернативных видов лечения.

**Цель исследования.** Фармакоэкономическая оценка применения ЛП реслизумаб при лечении тяжелой аллергической астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей в сравнении с использованием ЛП омализумаб.

## Материалы и методы

**Краткое описание фармакоэкономической модели.** В соответствии с российскими клиническими рекоменда-

циями [18], выделяют 4 степени тяжести обострений БА: легкое, среднетяжелое, тяжелое и жизнеугрожающее. Нетяжелые обострения БА лечат амбулаторно, тяжелые – в стационаре. Жизнеугрожающая БА требует госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Настоящая фармакоэкономическая модель включает четыре возможных состояния: тяжелая неконтролируемая БА вне обострения; среднетяжелое обострение; обострение тяжелой степени и жизнеугрожающее обострение. Длительность обострения БА принята равной 2 нед. Исходом обострения может быть выздоровление с переходом в исходное состояние либо, в случае тяжелого обострения, – смерть. Принято, что все случаи нетяжелого обострения завершаются его купированием.

**Выбор и оценка критериев эффективности.** В качестве критериев эффективности ЛС, используемых в настоящей модели для лечения БА, выбраны:

- отрицательный исход: относительный риск обострений;
- положительный исход: QALYs (Quality-adjusted life years) – отношение количества лет продленной жизни к ее качеству.

Для определения эффективности лечения использовали такой показатель эффективности, как действенность (efficacy), полученный в условиях рандомизированных клинических исследований (РКИ). В соответствии с поставленной целью выполнен анализ данных литературы по применению реслизумаба и омализумаба в лечении тяжелой БА.

**Медицинская технология сравнения.** В качестве ЛП сравнения выбран омализумаб (Ксолар). Ввиду отсутствия прямых стратегий сравнения выполнено не прямое сравнение [19]. С этой целью проведен анализ результатов РКИ, оценивающих эффективность и безопасность сравниваемых стратегий. Выбор исследований, которые могут быть использованы для определения показателей эффективности, значимо ограничен показаниями, предполагающими назначение омализумаба в узкой популяции пациентов с тяжелой аллергической БА в сочетании с необходимым уровнем эозинофилии крови. В данном исследовании учитывали результаты РКИ, в которых анализировали группы пациентов с диагнозом тяжелой аллергической БА с эозинофилией крови  $\geq 400$  кл/мкл на фоне терапии омализумабом или реслизумабом в возрасте  $\geq 18$  лет. В анализе не учитывали данные РКИ с любым дизайном исследования без использования рандомизации, незавершенных исследований, а также исследований, для которых отсутствовали полнотекстовые публикации. С целью поиска данных, соответствующих критериям включения, произведен поиск литературы в базах данных Medline, Cochrane, Clinicaltrials.gov по декабрь 2018 г. включительно. В качестве стратегии поиска выбраны следующие MESH-термины: “severe asthma with eosinophilia”, “randomized controlled trials”, “omalizumab”, “reslizumab”. Далее два рецензента проводили извлечение данных независимо друг от друга, используя стандартизованную предварительно опробованную форму. Рецензенты собрали информацию о вариантах терапии, изученных популяциях пациентов, исходах, нежелательных явлениях (НЯ). При несовпадении результатов поиска разногласия разрешали путем обсуждения и консенсуса. В результате поиска по запросу “severe asthma with eosinophilia AND randomized controlled trials AND omalizumab OR reslizumab” найдено 189 статей. Результаты анализа представлены на **рис. 1**.

Как видно из представленных на **рис. 1** данных, обнаружено три исследования, соответствующих критериям

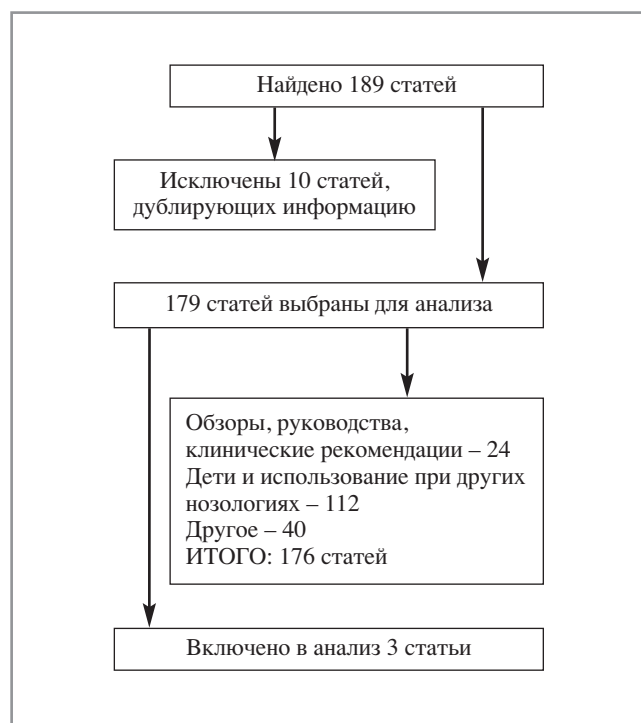


Рис. 1. Результаты поиска.

включения. Метаанализ Т.В. Casale и соавт. [20] исключен из исследования, так как длительность назначения омализумаба составляла только 8 мес (в большинстве исследований, оценивающих эффективность омализумаба и реслизумаба, – 1 год). По результатам исследования эффективности и безопасности омализумаба EXTRA [21] проведен анализ по подгруппам, в том числе оценка эффективности омализумаба в подгруппе пациентов с эозинофилией; таким образом, в не прямое сравнение включены результаты РКИ EXTRA с анализом по подгруппам [22], а также метаанализ трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности реслизумаба [23]. Характеристика исследований, включенных в анализ, представлена в табл. 1.

Оба исследования включали сопоставимые группы пациентов: пациенты с тяжелой неконтролируемой аллергической БА с эозинофилией крови 400 кл/мкл, сопоставимый дизайн исследований, сопоставимый контроль. Несмотря на то что отмечались различия в пороговых значениях уровня эозинофилов крови в качестве критерия включения, средний уровень эозинофилов в группах выше порогового ( $\geq 400$  кл/мкл) в метаанализе Н.А. Farne и соавт. [23]. Так, в исследовании EXTRA с меньшим пороговым уровнем эозинофилии в группе с высоким уровнем эозинофилии ( $\geq 260$  кл/мкл) средний уровень эозинофилов составил 535 кл/мкл. Основные результаты исследований представлены в табл. 2.

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в анализ

	EXTRA, 2011 (анализ по подгруппам, Н.А. Hanania и соавт., 2013)	Метаанализ Н.А. Farne и соавт., 2017
Дизайн исследования	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	Метаанализ трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований
Участники	mITT – 850 Эозинофилия $>260$ мкл – 414 (48,7%) Среднее количество эозинофилов в 1 мкл – 535 Средний уровень IgE (МЕ/мл) – 176,9 Средний возраст – 44,5 года Средняя масса тела – 87 кг Среднее число госпитализаций за последние 12 мес – 2	mITT – 1764 Эозинофилия $> 400$ мкл – 100% Средний возраст – 46 лет
Вмешательства	Высокие дозы ИГКС + ДДБА + омализумаб в течение 48 нед / плацебо	Высокие дозы ИГКС + ДДБА + реслизумаб в течение 48 нед / плацебо
Исходы	<b>Жесткие:</b> Число обострений <b>Суррогатные:</b> Баллы ACQ Частота использования КДБА Баллы AQLQ Показатели ФВД	<b>Жесткие:</b> Число обострений Число обострений, потребовавших госпитализации <b>Суррогатные:</b> Баллы ACQ Частота использования КДБА Баллы AQLQ Показатели ФВД
Источник данных	Н.А. Hanania и соавт., 2013 [22]	Н.А. Farne и соавт., 2017 [23]

Примечание. mITT – пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого ЛП, IgE – иммуноглобулин Е, ДДБА – длительнодействующие  $\beta$ -агонисты, КДБА – короткодействующие  $\beta$ -агонисты, ФВД – функция внешнего дыхания, ACQ – Asthma Control Questionnaire, AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire.

Таблица 2. Результаты непрямого сравнения омализумаба и реслизумаба у пациентов с тяжелой неконтролируемой аллергической БА с эозинофилией  $\geq 400$  кл/мкл

Критерий	Омализумаб vs плацебо	Реслизумаб vs плацебо	Реслизумаб vs омализумаб
Относительный риск обострений	0,7 [95% ДИ 0,61–0,79; тест на общий эффект: $Z=5,448$ ( $p<0,0001$ )]	0,43 [95% ДИ 0,33–0,55; гетерогенность: $Chi^2 = 0,30$ , $df = 1$ ( $p=0,58$ ); $I^2=0,0\%$ ; тест на общий эффект: $Z=6,72$ ( $p<0,00001$ )]	0,61 [95% ДИ 0,54–0,69 ( $p<0,05$ )]

Примечание. ДИ – доверительный интервал.



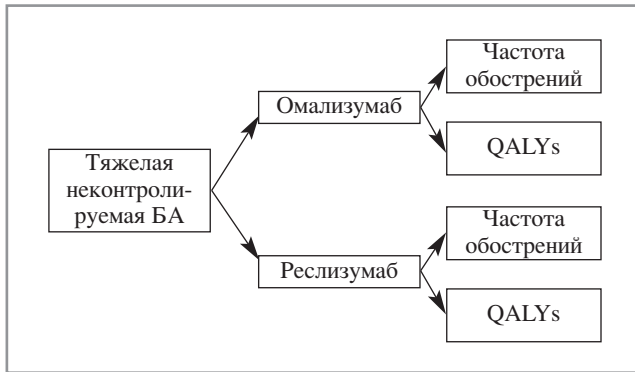


Рис. 2. Структура модели.

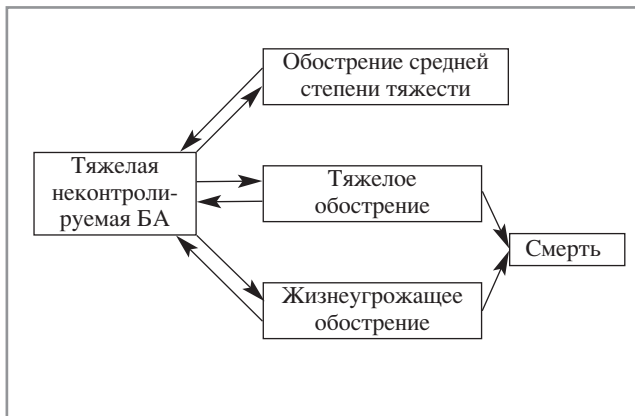


Рис. 3. Возможные состояния на фоне проводимой терапии.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, непрямо сравнение омализумаба и реслизумаба в группе пациентов с аллергической тяжелой БА с эозинофилией продемонстрировало статистическую достоверность различий омализумаба и реслизумаба в отношении жесткой конечной точки – относительного риска обострений БА. Расчет полезности стратегий произведен на основании построенной модели с учетом частоты обострений, их тяжести и ассоциированных с ними QALYs.

**Модель анализа решений.** «Модель анализа решений» основана на национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению БА [18]. Ввиду того что реслизумаб не зарегистрирован в популяции пациентов младше 18 лет, моделирование осуществлялось только для взрослых пациентов с тяжелой БА (пациенты 18 лет и старше). В качестве исходов при построении модели выбраны показатели снижения частоты обострения и QALYs. Структура модели представлена на рис. 2 и 3.

**Определение затрат.** Составлен перечень прямых затрат: фармакотерапия реслизумабом, омализумабом; введение ЛП; купирование обострений (амбулаторно, стационарно); базисная терапия БА ИГКС/ДДБА, КДБА, тиотропием; амбулаторная помощь больным БА. Затраты на приобретение ИГКС/ДДБА, тиотропия, КДБА оценивали на основании данных Государственного реестра лекарственных средств с учетом НДС (10%) и средневзвешенной торговой надбавки по субъектам РФ [24]. Для реслизумаба использована стоимость ЛП, предоставленная производителем.

Режим дозирования реслизумаба определяли на основании инструкции по медицинскому применению ЛП реслизумаб (Синкейро) из расчета 3 мг/кг, 1 раз в 4 нед.

Для омализумаба дозу и частоту применения определяли, исходя из массы тела пациента и уровня IgE в сыво-

ротке крови по расчетным таблицам, приведенным в инструкции по медицинскому применению [24]. Учтены данные российского регистра пациентов с тяжелой астмой (Российское респираторное общество), которые продемонстрировали, что средний уровень IgE составил 421 МЕ/мл у пациентов с тяжелой аллергической астмой, независимо от уровня эозинофилии [25].

Проведено фармакоэкономическое сравнение реслизумаба и омализумаба с использованием российских данных о среднем уровне IgE у больных с тяжелой бронхиальной астмой (421 МЕ/мл, округленно – 420 МЕ/мл).

Расчеты затрат на оказание амбулаторной, стационарной помощи (в том числе госпитализации в ОРИТ), введение ЛП в условиях дневного стационара осуществлялись согласно тарифам обязательного медицинского страхования (ОМС), рассчитанных как среднее арифметическое с учетом стоимости тарифов согласно Генеральным тарифным соглашениям территориальных фондов ОМС г. Санкт-Петербурга, Свердловской, Калининградской, Вологодской областей, а также Ненецкого автономного округа за 2019 г. [26–30]. Затраты на купирование НЯ не учитывали, так как не получено достоверных различий как для реслизумаба, так и для омализумаба по частоте серьезных НЯ (СНЯ) в сравнении с плацебо [31]. Принято в расчет, что пациенты с тяжелой неконтролируемой БА нетрудоспособны. Поскольку в РКИ ЛП назначали сроком 1 год, горизонт моделирования составил 1 год, ввиду чего дисконтирование затрат не проводили.

**Методы фармакоэкономического анализа.** Проведен анализ «затраты–эффективность», «затраты–полезность». Расчет показателя «затраты–эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER) осуществлен по формуле: CER = затраты/эффективность. При этом доминантной оказывалась стратегия, которая при наименьших затратах имела наибольшую эффективность. Проведен расчет показателя «затраты–полезность» (cost-utility ratio, CUR) по формуле: CUR = затраты/полезность [32, 33]. При этом доминантной оказывалась стратегия, которая при наименьших затратах имела наибольшую полезность. Данные, принятые в расчет при моделировании, представлены в табл. 3–5.

Ставка дисконтирования составила 5%.

**Анализ влияния на бюджет** [35]. При проведении анализа влияния на бюджет временной горизонт моделирования составил 3 года. Исходили из того факта, что общее число больных БА в России в 2017 г. среди взрослых составляло 1 190 917 человек [36], из них ориентировочно 5% страдают тяжелой формой астмы [18]. Таким образом, общее число больных тяжелой БА можно ориентировочно оценить в 60 тыс. человек. В настоящее время Российским респираторным обществом разработан электронный регистр пациентов с тяжелой БА, в который с середины 2018 г. по январь 2019 г. рандомно включены сведения о 1586 пациентах из более чем 20 регионов РФ. Согласно данным указанного регистра [25], у 10% больных тяжелой БА наблюдаются одновременно эозинофилия в периферической крови  $\geq 400$  кл/мкл (показание для назначения реслизумаба) и повышенный уровень IgE (показание для назначения омализумаба), что позволяет оценить общее число таких пациентов в РФ в 6000 человек (10% от 60 тыс.). Для расчета влияния на бюджет решено использовать более консервативную оценку числа таких больных – 4250 человек. Анализ влияния на бюджет оценен как разница в прямых медицинских затратах (отдельно для затрат на лекарственную терапию) между текущей и моделируемой практикой с учетом доли пациентов, получающих терапию реслизумабом. При этом учитывали, что будет происходить постепенное снижение доли назначения омализумаба (100–70–30–0%) с замещением ее назначением

**Таблица 3. Эффективность терапии**

Критерий	Базисная терапия + омализумаб	Базисная терапия + реслизумаб	Источник данных
Тяжелое обострение		25% обострений	
Жизнеугрожающее и фатальное		4% обострений	
Нетяжелое обострение		71% обострений	[18]
ИВЛ		5% всех обострений	
Внутригоспитальная летальность	7% случаев ИВЛ, 1% – во всех остальных случаях		
QALYs, умеренно тяжелое обострение		0,394	
QALYs, тяжелое обострение		0,294	
QALYs, жизнеугрожающее обострение, БА, близкая к фатальной		0,194	[34]
QALYs, смерть		0	

Примечание. QALYs – годы жизни с поправкой на качество.

**Таблица 4. Стоимость терапии ЛП сравнения в год**

	Упаковок в месяц	Цена упаковки с НДС и 10% торговой надбавкой, руб.	Стоимость, руб.	Разница в стоимости в сравнении с реслизумабом, %
Омализумаб (сценарий 1 – IgE 370 МЕ/мл)	4	20 167,87	968 057,76	+9
Омализумаб (сценарий 2 – IgE 420 МЕ/мл)	6	20 167,87	1 452 086,64	+63
Реслизумаб	3	24 632,4	886 766,4	–

**Таблица 5. Стоимость ведения пациентов при применении альтернативных стратегий**

Стратегия	Средний уровень IgE 420 МЕ/мл					Итого затраты
	Стоимость терапии	Стоимость введения ЛП	Стоимость купирования обострений	Базисная терапия	Амбулаторная помощь больным БА	
Базисная терапия + реслизумаб	886 766,40	8533,20	10 433,39	58 639,68	6633,22	971 005,89
Базисная терапия + омализумаб	968 057,76	8533,20	16 984,59	58 639,68	10 798,27	1 063 013,50

более эффективного в терапии пациентов с тяжелой эозинофильной БА реслизумаба (0–30–70–100%). Ввиду отсутствия сведений о приросте численности пациентов с тяжелой эозинофильной БА при проведении анализа влияния на бюджет принято в расчет, что численность таких пациентов весь период наблюдения оставалась неизменной (табл. 6).

**Анализ чувствительности.** Анализ чувствительности выполняли путем одновременного изменения таких показателей, как эффективность лечения тяжелой неконтролируемой аллергической БА с эозинофилией (для анализа влияния на бюджет – изменения количества пациентов), а также затрат на лечение тяжелой неконтролируемой аллергической бронхиальной астмы с эозинофилией. В модель подставляли полученные путем псевдослучайного генерирования переменные параметры. Данную процедуру повторяли 1000 раз, результаты представляли графически.

## Результаты

**Эффективность сравниваемых стратегий.** Исходя из данных непрямого сравнения, относительный риск обострений при применении стратегии базисная терапия + реслизумаб был ниже и составлял 0,43 против 0,7 в группе сравнения (см. табл. 2). Расчет QALYs показал, что комбинация базисная терапия + реслизумаб имела более высокие показатели – 0,437 против 0,401 для варианта базисной терапии в комбинации с омализумабом.

**Таблица 6. Доля пациентов, получающих альтернативные варианты терапии в течение периода моделирования**

	Омализумаб	Реслизумаб
0-й год	4250	0
1-й год	2975	1275
2-й год	1275	2975
3-й год	0	4250

Как видно из данных, представленных в табл. 5 и 6, при горизонте моделирования 1 год наибольшие затраты отмечались при применении базисной стратегии в комбинации с омализумабом – 1 547 042 руб. в расчете на одного пациента. Применение базисной терапии в комбинации с реслизумабом было на 37,2% дешевле – 971 005 руб. При этом наибольшая разница возникала вследствие различной стоимости лечения основного заболевания. Так, в группе применения базисной терапии в комбинации с реслизумабом составляющая затрат на ЛП для лечения основного заболевания на конец периода моделирования равнялась 886 766 руб., в то время как в случае использования комбинации базисная терапия + омализумаб аналогичные затраты составили 1 452 086 руб. (+63%) (см. табл. 4).

При рассмотрении стратегий в целом процентные соотношения составляющих затрат на терапию в рассматриваемых группах различались незначительно. Основной состав-

ляющей затрат были затраты на ЛП (соответствующая доля составила 91 и 94% для стратегий реслизумаба и омализумаба, соответственно). Доля затрат, приходящихся на базисную терапию, составила от 6% (в группе омализумаба) до 4% (в группе реслизумаба). Стоимость купирования обострений и амбулаторная помощь больным БА не вносили существенного вклада в общую структуру затрат в обеих стратегиях сравнения.

При оценке эффективности как относительного риска возникновения обострений на конец горизонта моделирования показатели CER, характеризующие эффективность затрат на терапию одного пациента для стратегий базисной терапии в комбинации с омализумабом и комбинации базисная терапия + реслизумаб, составили 2 210 060 руб. и 2 258 153 руб., соответственно (табл. 7).

При оценке QALYs показатель CUR, характеризующий полезность, для комбинации базисная терапия + реслизумаб и стратегии базисной терапии в комбинации с омализумабом составил 2 222 947 руб. и 3 858 923 руб., соответственно (табл. 8).

**Анализ чувствительности.** Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения входных параметров. Результаты представлены на рис. 4.

Как видно из данных, представленных на рис. 4, при многократном изменении стоимости терапии стратегия комбинации базисная терапия + реслизумаб оставалась более

эффективной, но при этом и менее затратной при сравнении со стратегией базисной терапии в комбинации с омализумабом. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

**Анализ влияния на бюджет (АВБ).** Временной горизонт анализа динамики экономических последствий для использования реслизумаба при лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с эозинофилией при применении стратегий сравнения составил 3 года. Целевая популяция, для которой предусмотрено применение включенных в исследование ЛП, составляла 4250 пациентов. В расчет входили прямые медицинские затраты, связанные с применением стратегий сравнения. Средневзвешенные затраты на одного пациента при применении стратегии реслизумаба составили 971 005 руб. в расчете на 1 пациента в год. В случае использования стратегии омализумаба расходы достигали 1 547 042 руб. Рассмотрены варианты постепенного увеличения доли использования реслизумаба с 30% в первый год АВБ до 100% на третий год.

Результаты расчета разницы в прямых медицинских затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых стратегий терапии в 1-й, 2-й и 3-й годы представлены в табл. 9.

Таким образом, расширение использования реслизумаба при лечении пациентов с тяжелой БА с эозинофилией в сравнении со стратегией использования омализумаба в целевой популяции приводит к снижению затрат у данной

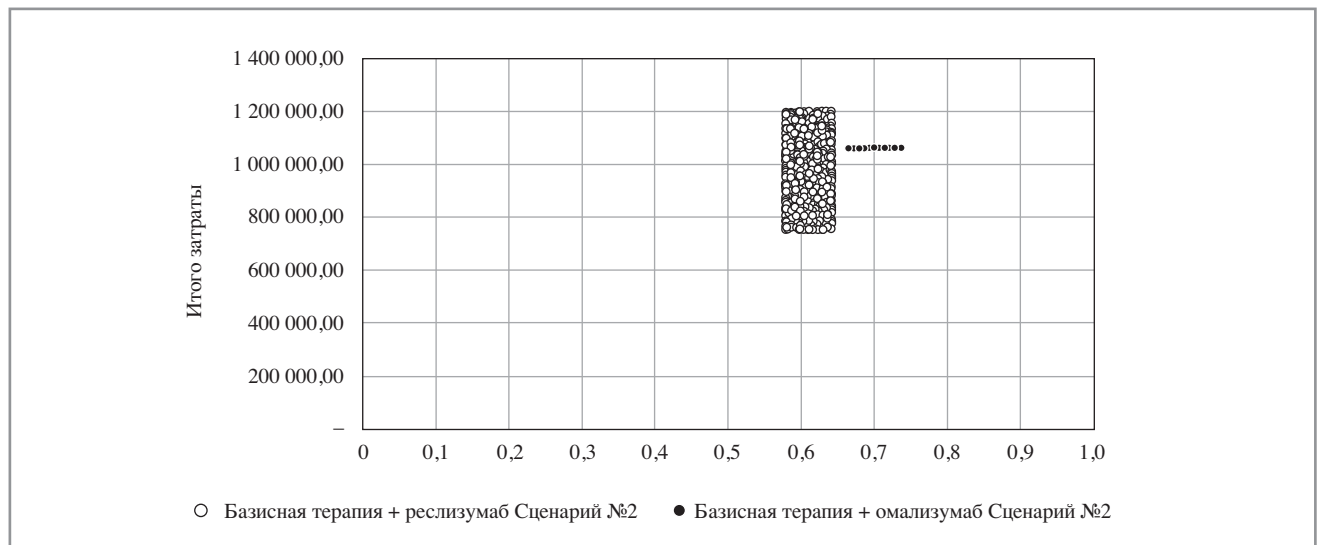
**Таблица 7. Результаты анализа «затраты–эффективность»**

Медицинская технология	Затраты, руб.	Разница, руб.	ОР обострений	Разница	CER	Доминирование медицинской технологии
Базисная терапия + реслизумаб	971 005,89	-576 036	0,43	-0,27	2 258 153	Доминирует
Базисная терапия + омализумаб	1 547 042,38		0,7		2 210 060	

Примечание. ОР – относительный риск.

**Таблица 8. Результаты анализа «затраты–полезность»**

Медицинская технология	Затраты, руб.	Разница, руб.	QALYs	Разница	CUR	Доминирование медицинской технологии
Базисная терапия + реслизумаб	971 005,89	-576 036	0,437	+0,036	2 222 947	Доминирует
Базисная терапия + омализумаб	1 547 042,38		0,401		3 858 923	



**Рис. 4. Соотношение эффективности и суммарных затрат для стратегий сравнения при изменении ключевых показателей – ОР обострений.**

**Таблица 9. Результаты расчета разницы в затратах на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике и при изменении соотношения рассматриваемых стратегий терапии**

Период	Затраты на текущий вариант терапии, руб.	Затраты на ожидаемый вариант терапии, руб.	Разница затрат на терапию, руб.
1-й год АВБ	6 574 930 115,00	5 840 483 594,08	734 446 520,92
2-й год АВБ	6 574 930 115,00	4 861 221 566,18	1 713 708 548,82
3-й год АВБ	6 574 930 115,00	4 126 775 045,25	2 448 155 069,75

группы пациентов: при увеличении доли применения реслизумаба до 30% затраты снизятся на 11,2% относительно текущего варианта терапии, а при расширении применения ЛП до 100% – до 4 126 775 045,25 руб. (или на 37,2%). Суммарная выгода за 3 года составит 4 896 310 139 руб. При этом при рассмотрении тенденции изменения отдельно затрат на терапию наблюдалось понижение затрат от 11,7% в первый год до 38,9% на третий год. Суммарная выгода за 3 года составит 4 805 222 040 руб. Анализ чувствительности выполняли путем многократного изменения таких ключевых показателей, как частота назначений ЛП, а также стоимость ЛП, отклоняя параметры на  $\pm 5\%$  и  $\pm 25\%$  их значения соответственно от исходного результата.

Согласно представленным результатам, при изменении частоты назначений и стоимости сравниваемых стратегий итоговая разница затрат была в основном отрицательная для каждого года (70% испытаний при имитационном моделировании методом Монте-Карло), т. е. наблюдалась экономия затрат в случае применения стратегии базисная терапия + реслизумаб. Таким образом, модель устойчива к изменению частоты или стоимости сравниваемых ЛП.

## Обсуждение

Ранее проведены несколько клинико-экономических оценок целесообразности применения ряда ЛП (в том числе МАТ) в качестве дополнительной опции (к поддерживающей терапии) у пациентов с тяжелой неконтролируемой атопической БА в Российской Федерации [37–42].

Настоящий клинико-экономический анализ выполнен на основе моделирования в соответствии с современными российскими рекомендациями [18, 32, 33, 35]. Включали только прямые (медицинские) затраты. Критериями эффективности модели являлись частота обострений, требующих системного назначения ГКС, а также количество QALY. Исследование проведено с учетом перспективы системы здравоохранения и общества в целом. Дизайн исследования представляет собой анализ «затраты–эффективность» и «затраты–полезность» с использованием марковского моделирования, а также анализ влияния на бюджет.

При сравнении со стратегией использования базисной терапии в комбинации с омализумабом стратегия применения комбинации базисная терапия + реслизумаб в качестве терапии при лечении пациентов с тяжелой БА с эозинофилией не только оказалась менее дорогостоящей, но и при этом повы-

шалась эффективность терапии. По показателю «ОР обострений» разница в эффективности равна 0,27 в пользу применения комбинации базисная терапия + реслизумаб.

При использовании базисной терапии в комбинации с реслизумабом прирост полезности составил 0,036 QALY. Таким образом, стратегия использования комбинации «базисная терапия + реслизумаб» доминировала над стратегией «базисная терапия + омализумаб». Ориентируясь на данные показатели эффективности и полезности, переход на комбинацию базисная терапия + реслизумаб в лечении пациентов с тяжелой аллергической БА с эозинофилией представляется экономически целесообразным.

При сравнении со стратегией базисной терапии в комбинации с омализумабом использование базисной терапии в комбинации с реслизумабом является более предпочтительной альтернативой с точки зрения влияния на бюджет: при расчете на объем популяции 4250 пациентов использование стратегии с применением реслизумаба позволяет сохранить средства бюджета в размере до 4 896 310 139 руб., при этом сэкономленные средства позволяют пролечить с применением данной стратегии дополнительно значительное количество пациентов.

В ранее проведенном исследовании А.Ю. Куликова и соавт. (2018) в результате проведения анализа «затраты–эффективность» установлено, что «терапия тяжелой БА с использованием реслизумаба является доминантной по сравнению с омализумабом с учетом снижения частоты обострений, при которых требуется назначение системных ГКС, а результаты анализа влияния на бюджет показали, что при переводе 100 пациентов с терапии омализумабом на терапию с использованием ЛП реслизумаб экономия бюджетных средств составит 51,99 млн руб. в год (снижение общих прямых затрат на лечение тяжелой БА – 36,6%)» [37].

## Заключение

Продемонстрирована экономическая эффективность терапии реслизумабом у пациентов с тяжелой неконтролируемой эозинофильной БА по показателю «относительный риск обострений», а также показателю полезности. Внедрение реслизумаба в клиническую практику позволит сохранить значительные средства бюджета системы здравоохранения при лечении больных тяжелой БА.

**Конфликт интересов:** С.В. Федосенко и Н.В. Матвеев являются сотрудниками медицинского отдела ООО «Тева».

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- GINA report, 2018. URL: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372:1107-19. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X
- Berry A, Busse WW. Biomarkers in asthmatic patients: has their time come to direct treatment? *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1317-24. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.009
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:651-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X
- Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, et al. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:539-44. doi: 10.1016/S0091-6749(97)70082-4



6. Deo SS, Mistry KJ, Kakade AM, et al. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma. *Lung India*. 2010;27:66-71. doi: 10.4103/0970-2113.63609
7. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BM, et al. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:1373-82. doi: 10.1164/rccm.201406-1039OC
8. Licona-Limón P, Kim LK, Palm NW, et al. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol*. 2013;14:536-42. doi: 10.1038/ni.2617
9. Spellberg B, Edwards JE Jr. Type 1/type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2001;32:76-102. doi: 10.1086/317537
10. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:2689-95. doi: 10.1056/NEJMc055184
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксолар (омализумаб). Доступно по ссылке: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b90c60e3-61d3-4aa7-bf8c-c0663ed1394b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b90c60e3-61d3-4aa7-bf8c-c0663ed1394b&t=) [The instruction on medical application of pharmaceutical preparation Xolair (omalizumab). Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b90c60e3-61d3-4aa7-bf8c-c0663ed1394b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b90c60e3-61d3-4aa7-bf8c-c0663ed1394b&t=) (In Russ.)].
12. Pérez de Llano LA, Cosío BG, Domingo C, et al. Efficacy and safety of Reslizumab in patients with severe asthma with inadequate response to Omalizumab: A multicenter, open-label pilot study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.017
13. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, et al. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: study of efficacy and safety. *Respir Med*. 2017;124:36-43. doi: 10.1016/j.rmed.2017.01.008
14. Kips J, O'Connor B, Langley S, et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(12):1655-9. doi: 10.1164/rccm.200206-525OC
15. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125-32. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синкейро (реслизумаб). Доступно по ссылке: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=7f4985aa-477a-450f-b5f6-5b496494c3fe&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7f4985aa-477a-450f-b5f6-5b496494c3fe&t=) [The instruction on medical application of pharmaceutical preparation Cinqaero (reslizumab). Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=7f4985aa-477a-450f-b5f6-5b496494c3fe&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7f4985aa-477a-450f-b5f6-5b496494c3fe&t=) (In Russ.)].
17. Humbert M, Castro M, McDonald M, Germinaro M. Efficacy of reslizumab in asthma patients eligible for omalizumab treatment. Presented at: ATS International Conference, 19–24 May 2017, Washington, DC: Abstract 613 (Poster).
18. Российские клинические рекомендации. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество, 2016. Доступно по ссылке: <http://spulmo.ru/download/Asthmarec3.pdf> [Russian clinical recommendations. Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of bronchial asthma. The Russian Respiratory Society, 2016. Available at: <http://spulmo.ru/download/Asthmarec3.pdf> (In Russ.)].
19. Методические рекомендации по проведению непрямых сравнений лекарственных препаратов, ФГБУ ЦЭКМП, 2017. Доступно по ссылке: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepriamyih-sravneniy-LP-2017-g..pdf> (In Russ.)].
20. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018;73(2):490-7. doi: 10.1111/all.13302. Epub 2017 Sep 23.
21. 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):573-82. doi: 10.7326/0003-4819-154-9-2011 05030-00002
22. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804-11. doi: 10.1164/rccm.201208-1414OC
23. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(9):CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub3
24. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по ссылке: [www.grls.roszdravnadzor.ru](http://www.grls.roszdravnadzor.ru) [The State Registry of Medicinal Preparations. Available at: [www.grls.roszdravnadzor.ru](http://www.grls.roszdravnadzor.ru) (In Russ.)].
25. Российский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Российское респираторное общество [The Russian Registry of the Patients with Severe Asthma. Russian Respiratory Society (In Russ.)].
26. Генеральное тарифное соглашение, Фонд обязательного медицинского страхования, Санкт-Петербург, 2019. Доступно по ссылке: <https://spboms.ru/page/docs> [General tariff agreement, The Fund of Compulsory Medical Insurance, St. Petersburg, 2019. Available at: <https://spboms.ru/page/docs> (In Russ.)].
27. Территориальный Фонд ОМС Свердловской области. Доступно по ссылке: <http://www.tfoms.e-burg.ru/> [The Territorial Fund of Compulsory Medical Insurance of Sverdlovsk Region. Available at: <http://www.tfoms.e-burg.ru/> (In Russ.)].
28. Территориальный Фонд ОМС Вологодской области. Доступно по ссылке: <http://new.oms35.ru/> [The Territorial Fund of Compulsory Medical Insurance of Vologda Region. Available at: <http://new.oms35.ru/> (In Russ.)].
29. Территориальный Фонд ОМС Калининградской области. Доступно по ссылке: <http://www.tfoms39.ru/> [The Territorial Fund of Compulsory Medical Insurance of Kaliningrad Region. Available at: <http://www.tfoms39.ru/> (In Russ.)].
30. Территориальный Фонд ОМС Ненецкого автономного округа. Доступно по ссылке: <http://wp.ofomsnao.ru/> [The Territorial Fund of Compulsory Medical Insurance of the Nenets Autonomous Okrug. Available at: <http://wp.ofomsnao.ru/> (In Russ.)].
31. Kaur BP, Lahewala S, Arora S, et al. Asthma: hospitalization trends and predictors of in-hospital mortality and hospitalization costs in the USA (2001–2010). *Intern Arch Allergy Immunol*. 2015;168(2):71-8. doi: 10.1159/000441687
32. Методические рекомендации ФГБУ ЦЭКМП по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов, 2017 Доступно по ссылке: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/Metodicheskie-rekomendatsii-po-raschetu-zatrat-pri-provedenii-kliniko-e%60konomicheskikh-issledovaniy-lekarstvennyih-preparatov-2017.pdf> [The methodological recommendations on cost calculation in clinical and economical studies of medications. Available at: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/Metodicheskie-rekomendatsii-po-raschetu-zatrat-pri-provedenii-kliniko-e%60konomicheskikh-issledovaniy-lekarstvennyih-preparatov-2017.pdf> (In Russ.)].
33. Методические рекомендации ФГБУ ЦЭКМП по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата, 2016. Доступно по ссылке: [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g..pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf) [The methodological recommendations on comparative clinical and economical assessment of a medication. Available at: [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g..pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf) (In Russ.)].
34. Edelen MO, Burnam MA, Watkins KE, et al. Obtaining utility estimates of the health value of commonly prescribed treatments for asthma and depression. *Med Decis Making*. 2008;28:732-50. doi: 10.1177/0272989X08315251
35. Методические рекомендации ФГБУ ЦЭКМП по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий оказания бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, 2016. Доступно по ссылке: [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g..pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf) [The methodological recommendations on budget impact analysis withing the programme of state guarantees of free medical services. Available at: [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g..pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf) (In Russ.)].
36. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть IV. МЗ РФ. Доступно по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>. [General morbidity of adult population of Russia in 2017. Statistic data. Part IV. Ministry of Health of The Russian Federation. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (In Russ.)].

37. 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 [Kulikov AYU, Makarova EI, Avdeev SN, et al. Pharmacoeconomic analysis of therapy with reslizumab in severe eosinophilic asthma. *Russian Pulmonology*. 2018;28(1):50-60 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-50-60
38. Колбин А.С. Клинико-экономическое обоснование применения Ксолара (омализумаб) при бронхиальной астме. *Качественная клиническая практика*. 2008;(2):4-9 [Kobin AS. Clinical and economical substantiation of Xolair (omalizumab) in asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2008;(2):53-61 (In Russ.)].
39. Колбин А.С., Клишко Н.Н., Андреев Б.В. Клинико-экономическое обоснование применения Ксолара (омализумаб) при бронхиальной астме. *Качественная клиническая практика*. 2007;(1):53-62. [Kobin AS, Klimko NN, Andreyev BV. Clinical and economical substantiation of Xolair (omalizumab) in asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2007;(1):53-61 (In Russ.)].
40. Колбин А.С., Галанкин Т.Л., Проскурин М.А., Балькина Ю.Е. Фармакоэкономический анализ применения тиотропия бромиде (спирива® респимат®) в качестве дополнительной терапии у пациентов с бронхиальной астмой в Российской Федерации. *Российский аллергологический журнал*. 2015;(5):54-63 [Kolbin AS, Galankin TL, Proskurin MA, Balykina YuE. Pharmacoeconomic analysis of thiotropium bromide (Spiriva® Respimat®) use as an add-on therapy in asthma patients in The Russian Federation. *Russian Allergology Journal*. 2015;(5):54-63 (In Russ.)].
41. Колбин А.С., Фролов М.Ю., Галанкин Т.Л. Фармакоэкономический анализ лечения больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в России. *Практическая пульмонология*. 2015;(4):10-7 [Kolbin AS, Frolov MYu, Galankin TL. Pharmacoeconomic analysis of treatment of patients with severe uncontrolled asthma in Russia. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2015;(4):10-7 (In Russ.)].
42. Колбин А.С., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Фролов М.Ю., Галанкин Т.Л., Алексеева А.А., Добрынина Е.А. Комплексная клинико-экономическая экспертиза применения омализумаба при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме в России. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(5):80-5 [Kolbin AS, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Frolov MYu, et al. Multicriterial clinical and economic assessment of omalizumab use in severe uncontrolled asthma in Russia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016;25(5):80-5 (In Russ.)].

Поступила 12.08.2019