

Клинико-экономическое сравнение использования препаратов реслизумаб, меполизумаб и бенрализумаб в терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы

С.К. Зырянов^{1,2}, С.Н. Авдеев^{3,4}, Д.А. Иванов¹, М.В. Журавлева^{3,5}, Н.П. Княжеская⁶, Н.В. Матвеев^{6,7}, Н.А. Ненашева⁸, Д.С. Фомина^{3,9}, М.Ю. Фролов¹⁰

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

⁴ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ООО «Тева», Москва, Россия;

⁸ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Резюме

В последние несколько лет клинико-фармакологические подходы к ведению пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТА) существенно пересмотрены. Для лечения тяжелой эозинофильной астмы предложены моноклональные антитела – ингибиторы интерлейкина-5 (IL-5): реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб. Перечисленные препараты зарегистрированы в России и включены в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Цель. Сравнение клинических и экономических последствий применения биологических препаратов, антагонистов IL-5 при терапии тяжелой эозинофильной астмы у взрослых пациентов.

Материалы и методы. Использованы 2 метода клинико-экономического исследования: анализ «затраты–эффективность» и анализ влияния на бюджет. При сравнении показателей эффективности с помощью непрямого сравнения особое внимание уделено сопоставимости групп пациентов, получавших терапию сравниваемыми препаратами. При расчете стоимости терапии тяжелой бронхиальной астмы (ТА) применены два подхода: с использованием клинико-статистических групп (КСГ), что применимо к большинству регионов России, и без использования КСГ, что релевантно лишь для малого числа регионов России.

Результаты. На основании проведенного исследования без использования КСГ для расчета стоимости законченного случая заболевания показано, что с точки зрения влияния на бюджет доминирующим препаратом для терапии пациентов с массой тела менее 70 кг является реслизумаб, от 70 до 110 кг – меполизумаб, и несколько более затратным является реслизумаб, в группе пациентов с массой тела более 110 кг наиболее экономичен также меполизумаб. Вычисление коэффициента «затраты–эффективность» показало, что данный коэффициент для пациентов с массой до 110 кг наименьший для реслизумаба, что свидетельствует о доминировании этого препарата у пациентов данной группы. Исследования с использованием КСГ для расчета стоимости законченного случая заболевания показали, что стоимость годового курса бенрализумаба в большинстве регионов России будет превышать сумму, которая может быть компенсирована территориальным фондом обязательного медицинского страхования на терапию бронхиальной астмы генно-инженерными препаратами у одного больного. В связи с этим дальнейшее сравнение проводилось для реслизумаба и меполизумаба. Анализ влияния на бюджет продемонстрировал равные затраты бюджета на терапию реслизумабом и меполизумабом. При этом анализ «затраты–эффективность» показал более высокую экономическую эффективность реслизумаба по сравнению с меполизумабом (независимо от массы тела пациента).

Заключение. Результаты клинико-экономического исследования позволяют предположить, что на основании анализа «затраты–эффективность» доминирующим препаратом-антагонистом IL-5 является реслизумаб [для всех пациентов с тяжелой эозинофильной астмой (независимо от массы тела) при использовании КСГ и пациентов с массой тела до 110 кг без использования КСГ]. Анализ влияния на бюджет демонстрирует наиболее высокую экономичность реслизумаба для пациентов с массой тела до 70 кг (без применения КСГ), при использовании КСГ затраты бюджета для меполизумаба и реслизумаба равны у пациентов с любой массой тела.

Ключевые слова: клинико-экономическое исследование, реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб, тяжелая астма, эозинофильная астма, клинико-статистические группы, регионы России.

Для цитирования: Зырянов С.К., Авдеев С.Н., Иванов Д.А. и др. Клинико-экономическое сравнение использования препаратов реслизумаб, меполизумаб и бенрализумаб в терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 172–179. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200494

Clinical and economic comparison of utilization of reslizumab, mepolizumab and benralizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma

S.K. Zyryanov^{1,2}, S.N. Avdeev^{3,4}, D.A. Ivanov¹, M.V. Zhuravleva^{3,5}, N.P. Kniajeskaia⁶, N.V. Matveev^{6,7}, N.A. Nenasheva⁸, D.S. Fomina^{3,9}, M.Iu. Frolov¹⁰

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №24, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia;

⁵Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia;

⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁷Teva Ltd., Moscow, Russia;

⁸Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁹City Clinical Hospital N°52, Moscow, Russia;

¹⁰Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

During last few years, the approaches to the management of patients with severe asthma have been revised. Monoclonal antibodies (MABs), inhibitors of interleukin-5 (reslizumab, mepolizumab, benralizumab) have been recently introduced for the treatment of severe eosinophilic asthma. The mentioned drugs were approved in Russia and included into the list of Vitally Essential Drugs.

Aim. The aim of this study was to compare the clinical and economic consequences of the use of biological agents that antagonize IL-5 in the treatment of severe eosinophilic asthma in adults.

Materials and methods. Two methods of clinical and economic research were used: assessment of the cost-effectiveness ratio and analysis of the budget impact. The effectiveness of the drugs was assessed using indirect comparison; special attention was paid to comparability of the patient groups in the studies chosen for such an assessment. Two approaches were used for calculation of the cost of therapy for severe asthma: using DRGs (applicable to most regions of Russia), and without the use of DRGs, which is relevant only for few Russian regions.

Results. Basing on the data obtained from a budget impact study without the use of DRG, it was shown that reslizumab was dominating for patients with body mass of up to 70 kg, while for the patients with body mass of 70 to 110 kg, mepolizumab was dominating, while utilization of reslizumab appeared to be somewhat more expensive. In the group of patients with body mass over 110 kg, mepolizumab also was dominating. The calculation of the cost-effectiveness ratio (CER) showed that reslizumab appeared to be dominating over two other MABs. The results of the study using the DRG demonstrated that the cost of an annual course of benralizumab in most cases in Russia would exceed the amount that can be compensated by Territorial Funds for Mandatory Medical Insurance to a healthcare institution for therapy of bronchial asthma in one adult patient with genetically engineered drugs. Therefore, further comparisons were made for reslizumab and mepolizumab only. Analysis of the impact on the budget demonstrated that treatment with reslizumab and mepolizumab would represent a similar burden for the budget. When applying cost-effectiveness analysis, reslizumab was more cost-effective than mepolizumab (regardless of patient body mass).

Conclusion. Thus, the results of the clinical and economic study suggested that, basing on the cost-effectiveness analysis, reslizumab appeared to be the dominant IL-5 antagonist (regardless of body mass if DRG approach was used and in patients with body mass up to 110 kg, if such an approach was not used). Basing on budget impact analysis, calculations without use of DRG approach showed superiority of reslizumab over mepolizumab and benralizumab for the patients with body mass up to 70 kg and the DRG-based approach showed equal burden for the budget for reslizumab and mepolizumab for the patients with any body mass.

Keywords: pharmacoeconomic study, reslizumab, mepolizumab, benralizumab, severe asthma, eosinophilic asthma, disease-related groups, regions of Russia.

For citation: Zyryanov S.K., Avdeev S.N., Ivanov D.A., et al. Clinical and economic comparison of utilization of reslizumab, mepolizumab and benralizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 172–179. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200494

БА – бронхиальная астма
ДС – дневной стационар
КЗ – коэффициент относительной затратоемкости
КС – круглосуточный стационар
КСГ – клиничко-статистическая группа
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
МАТ – моноклональное антитело
МНН – международное непатентованное наименование

ТА – тяжелая бронхиальная астма
ТФОМС – территориальный фонд обязательного медицинского страхования
ФОМС – фонд обязательного медицинского страхования
CER (cost-effectiveness ratio) – коэффициент «затраты–эффективность»
IL-5 – интерлейкин-5

Введение

В последние несколько лет в связи с уточнением молекулярно-клеточных механизмов воспаления, лежащих в основе патогенеза бронхиальной астмы (БА), клиничко-фармакологические подходы к ведению пациентов с данным заболеванием существенно пересмотрены. В Российской Федерации и ряде других стран приняты согласительные документы, содержащие отдельные рекомендации по ведению пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТА) [1–3].

При относительно невысокой доле пациентов с ТА в общей популяции астматиков (5–10%) необходимо отметить, что именно эта когорта больных потребляет более 1/2 финансовых средств, затрачиваемых на терапию БА [4]. Современные представления о лечении ТА включают фенотипизированный подбор терапии на основании индивидуальных данных пациента, а также в соответствии с преобладающим при воспалении типом клеток – нейтрофильный, эозинофильный или смешанный фенотип БА [5–10]. Одним из наиболее распространенных фенотипов ТА является эозинофильный, который может быть характерен для пациентов с аллергической, неаллергической БА, а также для лиц с аспириновой или гормонзависимой формами заболевания [11].

Продемонстрировано, что степень эозинофилии при эозинофильном воспалении дыхательных путей коррелирует с тяжестью течения заболевания [12], поэтому снижение уровня эозинофилии – значимая цель современной терапии ТА. Эффективным способом влияния на эозинофильное воспаление является назначение биологических препаратов – антагонистов провоспалительного цитокина интерлейкина-5 (IL-5), одного из ключевых медиаторов, способствующих созреванию, накоплению и активации эозинофилов в организме человека. Использование в клинической практике антагонистов IL-5 позволяет влиять на факторы, обуславливающие формирование социального и экономического бремени заболевания – сократить частоту обострений и улучшить контроль ТА [13, 14].

На момент проведения исследования в РФ зарегистрированы три биологических препарата (моноклональные антитела – МАТ), являющихся антагонистами либо самого IL-5 (реслизумаб, меполизумаб), либо IL-5-рецепторов (бенрализумаб). В 2019 г. все три препарата включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Цель исследования – сравнение клинических и экономических последствий применения биологических препара-

Таблица 1. Зарегистрированные в РФ биологические препараты, антагонисты IL-5, рекомендованные для применения при тяжелой эозинофильной астме

МНН	Класс АТХ	АТХ код	Мишень	Путь введения
Реслизумаб	Иные системные препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей	R03DX08	IL-5	Внутривенный
Меполизумаб	То же	R03DX09	IL-5	Подкожный
Бенрализумаб	То же	R03DX10	IL-5R α субъединица (рецептор IL-5)	Подкожный

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование, АТХ – анато-терапевтико-химическая классификация.

тов, антагонистов IL-5, при терапии тяжелой эозинофильной БА у взрослых пациентов.

Материалы и методы

В настоящем исследовании рассмотрены три препарата, являющиеся антагонистами IL-5 и показанные для терапии БА согласно официальным инструкциям по применению, которые зарегистрированы в настоящее время в РФ. Основные характеристики этих препаратов приведены в **табл. 1**.

Целевая популяция данного исследования включает взрослых пациентов (18 лет и старше), так как для реслизумаба и бенрализумаба возраст до 18 лет является противопоказанием к применению. В данном исследовании принято допущение, что все пациенты с ТА могут получать любой из сравниваемых препаратов, так как закономерности выбора целевой популяции для каждого из препаратов в настоящее время недостаточно изучены и пока не закреплены в российских клинических рекомендациях.

Результаты

Клиническая эффективность

В качестве критерия эффективности, общего для всех сравниваемых препаратов, использован показатель снижения частоты клинически значимых обострений по сравнению с плацебо.

Систематический поиск данных об эффективности сравниваемых препаратов проведен двумя авторами независимо друг от друга и включал поиск опубликованных результатов релевантных исследований в международных базах данных Medline, Medscape, Tripdata, EMBASE. Первичные результаты систематического поиска структурированы и объединены, дублирующие результаты исключены, дальнейшая работа каждым из исследователей проводилась с объединенным массивом данных.

Поиск литературных данных для сравнительной оценки эффективности трех препаратов представлял определенные сложности, так как основные исследования, на основе которых такое сравнение могло быть проведено, гетерогенны как по характеристикам пациентов, так и по использованным критериям эффективности.

В частности, в Кокрановском систематическом обзоре (H. Farne и соавт., 2017 [15]) для оценки эффективности реслизумаба в сравнении с плацебо использованы данные двух рандомизированных клинических исследований, опубликованные M. Castro и соавт. [16]. В эти рандомизированные клинические исследования включены пациенты с одним и более обострениями астмы в течение 12 мес, предшествующих терапии. Что касается исследований эффективности меполизумаба, в данные исследования включены пациенты с 2 и более обострениями в предшествующие 12 мес. Однако в 2019–2020 гг. получены данные K. Yan и соавт. [17], а также M. Wechsler и соавт. [18], которые свидетельствуют о том, что частота предшествующих обострений является одним из конфаундеров, влияющих на оценку эффективности антагонистов IL-5 при терапии БА. В связи с этим принято решение использовать для оценки эффективности реслизумаба не результаты рандомизированных клинических исследований M. Castro и соавт., а анализ подгрупп данных исследований, проведенный M. Wechsler и соавт. [18], для более корректного сопоставления критериев эффективности реслизумаба, меполизумаба и бенрализумаба. Оценка эффективности меполизумаба и бенрализумаба базируется на данных систематического обзора H. Farne и соавт. [15]. На основании приведенных публикаций проведено не прямое сравнение эффективности препаратов с использованием общепринятой методологии [19, 20] (**табл. 2**).

Оценка затрат

Расчет потребности в препаратах произведен на основании данных о режиме введения и дозировании, содержа-

Сведения об авторах:

Авдеев Сергей Николаевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. клиническим отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии». ORCID: 0000-0002-5999-2150

Иванов Дмитрий Андреевич – аспирант каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-7527-5840

Журавлева Марина Владимировна – д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: 0000-0002-9198-8661

Княжеская Надежда Павловна – к.м.н., доц. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-1562-6386

Матвеев Николай Валентинович – д.м.н., проф. каф. медицинской кибернетики и информатики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», менеджер по оценке технологий здравоохранения ООО «Тева». ORCID: 0000-0002-9965-3153

Ненашева Наталья Михайловна – д.м.н., проф., зав. каф. аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-3162-2510

Фомина Дарья Сергеевна – к.м.н., доц., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. Центром аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГKB №52. ORCID: 0000-0002-5083-6637

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доц. каф. клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0002-0389-560X

Контактная информация:

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., проф. ФГАОУ ВО РУДН, ГБУЗ ГKB №24. Тел.: +7(495)613-04-08; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6348-6867

Таблица 2. Оценка эффективности реслизумаба, меполизумаба и бенрализумаба (для пациентов с 2 и более обострениями астмы за 12 мес, предшествующих началу терапии)

МНН	Источник	Отношение частоты обострений в сравнении с плацебо (95% ДИ)	Снижение частоты обострений в сравнении с плацебо	Отношение частоты обострений при терапии реслизумабом по сравнению с другими МАТ (95% ДИ)
Реслизумаб	М. Wechsler и соавт., 2020	0,35 (0,26–0,49)	1–0,35=0,65	–
Меполизумаб	Н. Farne и соавт., 2017	0,45 (0,36–0,55)	1–0,45=0,55	0,78 (0,64–0,94)*
Бенрализумаб	Н. Farne и соавт., 2017	0,59 (0,51–0,68)	1–0,59=0,41	0,59 (0,50–0,71)*

Примечание. ДИ – доверительный интервал; *различия с реслизумабом достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 3. Стоимость одной упаковки лекарственных препаратов с учетом НДС и оптовой надбавки

МНН	Форма выпуска	Стоимость, руб.
Реслизумаб	Флакон, 10 мл (100 мг)	25 215,44
Меполизумаб	Флакон, 100 мг	64 390,48
Бенрализумаб	Шприц (30 мг)	152 463,17

Таблица 4. Частота введений лекарственных препаратов в течение года (согласно инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов)

МНН	Периодичность введения препаратов	Число введений в год
Реслизумаб	Каждые 4 нед	13
Меполизумаб	Каждые 4 нед	13
Бенрализумаб	Каждые 4 нед (первые 3 инъекции) и затем каждые 8 нед	8

щихся в инструкциях по применению [21]. Размер бюджета рассчитан на основании сведений о дозировании и режиме введения для гипотетической группы 1 тыс. человек.

При сравнении режимов дозирования установлено, что режим дозирования реслизумаба зависит от массы тела пациента, поэтому этот показатель должен быть учтен при расчете потребности. Дозировки меполизумаба и бенрализумаба являются фиксированными, вне зависимости от массы тела пациента.

Расчет стоимости годового курса терапии каждым из препаратов на одного пациента проведен с 2 позиций:

- 1) с позиции лечебно-профилактических учреждений – ЛПУ (для регионов, где не используется система оплаты на основании клинико-статистических групп – КСГ);
- 2) с позиции плательщика – территориальных фондов обязательного медицинского страхования – ТФОМС (на основании КСГ).

Оценка затрат с позиции ЛПУ

Несмотря на то, что значительная часть регионов России в настоящее время использует метод КСГ для определения сумм возмещения ТФОМС оказанной ЛПУ медицинской помощи, в нескольких регионах России данный способ не применяется. С учетом этого произведена оценка прямых медицинских затрат на терапию ТА препаратами реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб на основании стоимости годового курса терапии препаратами сравнения, затрат ЛПУ на организацию оказания медицинской помощи (стоимость процедур, оплата труда медицинского персонала).

Для расчета стоимости годового курса терапии с применением препаратов сравнения использованы предельные зарегистрированные цены согласно данным Государственного реестра предельных отпускных цен [22] (табл. 3), с учетом частоты введения применяемых для лечения ТА препаратов

(табл. 4). Цены на одну упаковку каждого из препаратов сравнения рассчитаны с учетом НДС (10%) и оптовой надбавки (12%). Для расчетов выбран средний уровень оптовой надбавки из применяемых на момент исследования [23].

Расчет затрат на организацию оказания медицинской помощи произведен исходя из того, что при введении биологических препаратов необходимо медицинское наблюдение за пациентами в течение нескольких часов, что может быть осуществлено в условиях дневного стационара (ДС). Таким образом, принято допущение, что в течение года каждому больному потребуется 13 введений реслизумаба или меполизумаба либо 8 введений бенрализумаба, что, соответственно, потребует 13 или 8 госпитализаций пациентов в ДС. Кроме того, принято допущение, что каждое обострение ТА потребует госпитализации больных в круглосуточный стационар (КС). Стоимость госпитализаций в ДС (для введения препаратов) и КС (для терапии обострений) оценена согласно актуальным нормативам КСГ, используемым для расчета стоимости терапии в подавляющем большинстве территорий РФ с учетом коэффициентов относительной затратноемкости (КЗ) для КСГ ds23.001 «Болезни органов дыхания» (КЗ=0,90) и КСГ st23.005 «Астма, взрослые» (КЗ=1,11) соответственно.

Поскольку в каждом регионе РФ ежегодно утверждается свой размер базовых ставок для вычисления средней стоимости законченного случая по отдельным КСГ (с использованием КЗ и дополнительных коэффициентов), для расчета средневзвешенного значения базовой ставки на 2020 г. выбраны 8 регионов России, в которых проживает в общей сложности более 30 млн человек, т.е. около 25% населения РФ. Средневзвешенная базовая ставка для ДС оказалась равной 12 393,74 руб., таким образом, с учетом коэффициента затратноемкости (КЗ) для КСГ ds23.001, равного 0,90, средние затраты на 1 законченный случай госпитализации больного ТА в ДС составят $12\,393,74 \times 0,90 = 11\,154,37$ руб. С уче-

Таблица 5. Стоимость годового курса препаратами сравнения для терапии тяжелой эозинофильной БА

МНН	Стоимость одной упаковки препарата, руб.	Число упаковок препарата, необходимое для одного введения	Число упаковок препарата, необходимое для терапии в течение года	Стоимость необходимого числа упаковок препарата в год, руб.
<i>Для пациентов с массой тела ниже 70 кг</i>				
Реслизумаб	25 215,44	2	26	655 601,51
Меполизумаб	64 390,48	1	13	837 076,24
Бенрализумаб	152 463,17	1	8	1 219 705,33
<i>Для пациентов с массой 70–110 кг</i>				
Реслизумаб	25 215,44	3	39	983 402,26
Меполизумаб	64 390,48	1	13	837 076,24
Бенрализумаб	152 463,17	1	8	1 219 705,33
<i>Для пациентов с массой тела более 110 кг</i>				
Реслизумаб	25 215,44	4	52	1 311 203,01
Меполизумаб	64 390,48	1	13	837 076,24
Бенрализумаб	152 463,17	1	8	1 219 705,33

Таблица 6. Расчет годовых затрат ЛПУ на организацию оказания медицинской помощи при введении антагонистов IL-5 (из расчета одна госпитализация в ДС на одно введение препарата)

МНН	Затраты на одну госпитализацию в ДС (ds23.001 «Болезни органов дыхания» КЗ=0,9), руб.	Число госпитализаций за год	Сумма затрат на госпитализации в ДС одного пациента за год, руб.
Реслизумаб	11 154,37	13	145 006,81
Меполизумаб	11 154,37	13	145 006,81
Бенрализумаб	11 154,37	8	89 234,96

Таблица 7. Расчет годовых затрат ЛПУ на госпитализацию пациентов с обострениями ТА

МНН	Затраты на одну госпитализацию в КС с обострением БА (ks23.005 «Астма, взрослые», КЗ=1,11), руб.	Среднее число обострений ТА в год [24] (95% ДИ)	Средневзвешенная частота обострений ТА в год	Средняя стоимость терапии обострений одного пациента в год, руб.
Реслизумаб	26 281,08	0,83 (-0,94–2,41)	1,07	27 989,90
Меполизумаб	26 281,08	1,04 (0,08–2,04)	1,07	27 989,90
Бенрализумаб	26 281,08	1,13 (0,51–1,78)	1,07	27 989,90

том средневзвешенной базовой ставки для КС, равной 23 676,65 руб., и КЗ, равного 1,11, стоимость законченного случая госпитализации для терапии обострения ТА составила 26 281,08 руб.

Стоимость годового курса препаратами сравнения для терапии тяжелой эозинофильной БА представлены в **табл. 5**.

Расчет затрат на организацию оказания медицинской помощи пациентам, получающим антагонисты IL-5 с позиции ЛПУ, приведен в **табл. 6**. В **табл. 7** продемонстрирована оценка стоимости терапии обострений у пациентов, получающих реслизумаб, меполизумаб, и бенрализумаб. Частота обострений ТА в год на фоне приема препаратов сравнения приведена на основе данных А. Edris и соавт. [24]. Медианные частоты обострений для пациентов, получавших реслизумаб, меполизумаб, и бенрализумаб, составили 0,83, 1,04, 1,13 соответственно. Тем не менее следует отметить, что достоверных различий между частотой обострений не выявлено ($p > 0,05$), что дало основание использовать одну и ту же величину этого показателя (средневзвешенную частоту обострений) для всех трех препаратов – 1,06 обострения в год.

Общие годовые затраты ЛПУ на терапию эозинофильной БА антагонистами IL-5 (с учетом стоимости препаратов, стоимости госпитализации в ДС для их введения и стоимости терапии возникающих обострений ТА) приведены в **табл. 8**.

Расчеты общей стоимости терапии демонстрируют, что с точки зрения влияния на бюджет доминирующим препаратом для терапии пациентов с массой тела менее 70 кг является реслизумаб, от 70 до 110 кг – доминирующий препарат меполизумаб, и несколько более затратным считается реслизумаб, в группе пациентов с массой тела более 100 кг доминирующий также меполизумаб. Назначение бенрализумаба во всех случаях связано с высоким уровнем затрат ЛПУ.

Для гипотетической когорты больных ТА в 1 тыс. пациентов с массой тела до 70 кг назначение реслизумаба позволило бы снизить нагрузку на бюджет на 185 млн руб. в год по сравнению с расходами при применении меполизумаба, а по сравнению с использованием бенрализумаба – почти на 517 млн руб. в год.

При вычислении коэффициента «затраты–эффективность» (cost-effectiveness ratio – CER), который позволяет

Таблица 8. Общие затраты ЛПУ на терапию тяжелой эозинофильной БА антагонистами IL-5

	Стоимость необходимого числа упаковок препарата в год, руб.	Стоимость введения препарата в год, руб.	Стоимость терапии возникших обострений БА в год, руб	Общая стоимость терапии в год, руб.
<i>Для пациентов с массой тела ниже 70 кг</i>				
Реслизумаб	657 521,80	145 006,81	27 989,90	830 518,51
Меполизумаб	837 076,50	145 006,81	27 989,90	1 010 073,21
Бенрализумаб	1 222 144,00	89 234,96	27 989,90	1 339 368,86
<i>Для пациентов с массой тела 70–110 кг</i>				
Реслизумаб	986 282,70	145 006,81	27 989,90	1 153 102,81
Меполизумаб	837 076,50	145 006,81	27 989,90	1 010 073,21
Бенрализумаб	1 222 144,00	89 234,96	27 989,90	1 339 368,86
<i>Для пациентов с массой тела более 110 кг</i>				
Реслизумаб	1 315 043,60	145 006,81	27 989,90	1 488 040,31
Меполизумаб	837 076,50	145 006,81	27 989,90	1 010 073,21
Бенрализумаб	1 222 144,00	89 234,96	27 989,90	1 339 368,86

Таблица 9. Коэффициент CER для антагонистов IL-5 в зависимости от массы тела пациентов

	Общая стоимость терапии в год, руб.	Частота обострений в год по сравнению с плацебо	Снижение частоты обострений по сравнению с плацебо (см. табл. 2)	Коэффициент CER
<i>Для пациентов с массой тела ниже 70 кг</i>				
Реслизумаб	830 518,51	0,35	1–0,35=0,65	1 274 766,49
Меполизумаб	1 010 073,21	0,45	1–0,45=0,55	1 836 496,27
Бенрализумаб	1 339 368,86	0,59	1–0,59=0,41	3 260 805,34
<i>Для пациентов с массой тела 70–110 кг</i>				
Реслизумаб	1 153 102,81	0,35	1–0,35=0,65	1 779 075,34
Меполизумаб	1 010 073,21	0,45	1–0,45=0,55	1 836 496,27
Бенрализумаб	1 339 368,86	0,59	1–0,59=0,41	3 260 805,34
<i>Для пациентов с массой более 110 кг</i>				
Реслизумаб	1 488 040,31	0,35	1–0,35=0,65	2 283 384,19
Меполизумаб	1 010 073,21	0,45	1–0,45=0,55	1 836 496,27
Бенрализумаб	1 339 368,86	0,59	1–0,59=0,41	3 260 805,34

соотнести уровень затрат на каждый из 3 препаратов с уровнем достигнутой клинической эффективности, общая картина изменяется, так как экономическая эффективность реслизумаба оказывается более высокой не только для пациентов с массой до 70 кг, но и для группы пациентов с массой 70–110 кг (табл. 9).

Результаты расчета коэффициента CER свидетельствуют о том, что для пациентов с массой до 110 кг доминирующим препаратом является реслизумаб.

Оценка затрат с позиции плательщика

Расчет затрат осуществлен в соответствии с Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования [25] по следующей формуле:

$$CC=BC \times K3 \times KCG \times PK \times KD,$$

где CC – стоимость одного случая госпитализации в стационаре; BC – размер средней стоимости законченного случая лечения (базовая ставка), руб.; K3 – коэффициент относительной затратноёмкости по КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации (основной коэффициент, устанавли-

ваемый на федеральном уровне); PK – поправочный коэффициент (устанавливается на региональном уровне, во многих случаях равен 1); KD – коэффициент дифференциации (если для территории субъекта РФ установлено несколько коэффициентов дифференциации, в противном случае равен 1).

Для 8 регионов России рассчитаны средневзвешенные значения BC (табл. 10).

Общие затраты фондов обязательного медицинского страхования (ФОМС) на терапию одного пациента с ТА в течение года рассчитаны и представлены в табл. 11. Они включают средние затраты на законченный случай по КСГ ds36.004 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов» (K3=9,74), а также терапию обострений ТА в КС с применением КСГ st23.005 «Астма, взрослые» (K3=1,11).

Обращает на себя внимание тот факт, что затраты ФОМС на лечение ТА препаратом бенрализумаб наиболее низкие (1 023 899,94 руб.). Эти затраты в среднем оказываются почти на 20% ниже расходов ЛПУ на приобретение самого препарата (1 222 144,00 руб.); см. табл. 8. В связи с этим с учетом заведомой невыгодности использования

Таблица 10. Средневзвешенные значения базовой ставки для ДС и КС для 8 регионов России на 2020 г.

№	Регион РФ	Число застрахованных лиц (2019 г.)	Базовая ставка на 2020 г. для ДС, руб.	Базовая ставка на 2020 г. для КС, руб.
1	Московская область	7 693 892	13 664,20	23 797,76
2	Пермский край	2 683 290	12 444,02	22 653,90
3	Омская область	2 002 740	13 673,67	24 429,70
4	Самарская область	3 225 277	12 293,91	23 624,35
5	Иркутская область	2 521 846	12 402,40	23 093,80
6	Краснодарский край	5 396 442	13 332,00	25 290,48
7	Нижегородская область	3 269 550	12 321,72	22 654,19
8	Челябинская область	3 555 769	12 272,70	22 714,00
Средневзвешенные значения по 8 регионам			12 939,74	23 676,65

Таблица 11. Общие затраты ФОМС на терапию 1 пациента с ТА в течение года

МНН	Средние затраты ТФОМС по КСГ ds36.004 на один законченный случай, руб.	Годовое число госпитализаций в ДС для введения препаратов, руб.	Стоимость госпитализаций в ДС за 12 мес, руб.	Стоимость госпитализаций в КС за 12 мес, руб.	Общие затраты ФОМС (КС и ДС), руб.
Реслизумаб	124 275,29	13	1 615 278,77	27 989,9	1 643 568,67
Меполизумаб	124 275,29	13	1 615 278,77	27 989,9	1 643 568,67
Бенрализумаб	124 275,29	8	994 202,32	27 989,9	1 022 192,22

Таблица 12. Расчет коэффициента CER с использованием КСГ (с точки зрения ТФОМС)

МНН	Общие затраты ФОМС (КС и ДС), руб.	Снижение частоты обострений по сравнению с плацебо	Коэффициент CER, руб.
Реслизумаб	1 643 568,67	0,65	2 528 567,185
Меполизумаб	1 643 568,67	0,55	2 988 306,673

данного препарата в условиях финансирования ЛПУ по КСГ в дальнейших расчетах бенрализумаб не рассматривается.

В табл. 12 указаны значения коэффициента CER для реслизумаба и меполизумаба, рассчитанные с учетом затрат ТФОМС при финансировании ЛПУ с применением КСГ.

Результаты расчетов демонстрируют, что при расчете затрат на терапию больных ТА с применением КСГ реслизумаб является более экономичным, чем меполизумаб при лечении тяжелой эозинофильной астмы.

Произведен однофакторный анализ чувствительности модели к изменениям стоимости упаковки препаратов, а также к изменению стоимости базовой ставки и КЗ. Изменение этих параметров в пределах +10% не привело к существенному изменению приведенных выше результатов фармакоэкономического анализа.

Обсуждение

В последние годы в России проведен ряд клинко-экономических исследований, показавших преимущества лекарственных препаратов группы МАТ в терапии ТА.

При этом выполненные клинко-экономические исследования не учитывали принятой в большинстве регионов России в настоящее время методики финансирования ЛПУ на основе КСГ. Настоящее исследование использует два подхода к оценке затрат: с применением метода КСГ и без использования КСГ. Учитывая различия в финансировании с помощью системы КСГ в различных регионах России, выбраны 8 регионов с общим населением более 25 млн человек

и получены средневзвешенные данные, которые использованы в расчетах.

При расчетах предполагалось, что препарат, стоимость закупки которого по максимальной зарегистрированной цене (из расчета на годовой курс терапии) превышала максимальные затраты бюджета по конкретной КСГ, не будет закупаться в подавляющем большинстве регионов. При этом в ряде регионов РФ разрешено производить оплату по КСГ ds36.004 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов» без ограничений, по фактическим расходам ЛПУ (например, в Челябинской области) [26]. Кроме того, в регионах, где ограничения на оплату расходов ЛПУ по КСГ ds36.004 существуют, нельзя исключить снижения цен производителем для конкретного региона, что также позволит ЛПУ осуществлять закупки в этом случае. Тем не менее для большинства регионов РФ полученные в данном исследовании результаты являются валидными.

Следует отметить, что в настоящем исследовании использовано не прямое сравнение клинической эффективности реслизумаба, меполизумаба и бенрализумаба. Уже отмечалось, что существуют определенные ограничения для проведения не прямых сравнений в тех случаях, когда характеристики групп пациентов и исходы лечения при использовании различных препаратов отличаются друг от друга. При этом оказалось невозможным найти рандомизированные клинические исследования для всех трех МАБ, полностью сопоставимые по характеристикам пациентов и изучаемым исходам терапии. Поэтому с целью корректного сопоставления показателей клинической эффективности для одного из сравниваемых препаратов, реслизумаба, использованы не результаты ран-

доминированных клинических исследований, а анализ подгрупп ряда рандомизированных клинических исследований [18], реслизумаба, меполизумаба и бенрализумаба.

Заключение

При проведении анализа влияния на бюджет с перспективы ТФОМС наименьшие затраты бюджета связаны с применением реслизумаба в группе пациентов с массой тела до 70 кг (при варианте расчета затрат без использования КСГ ds36.004 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов») и для любой массы тела пациентов с использованием указанной КСГ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. МОО Российское респираторное общество; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. 2018. [Ministry of Health of the Russian Federation. MOO Russian Respiratory Society; Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. Bronchial asthma. Clinical guidelines, 2018 (In Russ.)].
2. Global initiative for asthma a GINA Pocket Guide For Health Professionals DIFFICULT-TO-TREAT; SEVERE ASTHMA in adolescent and adult patients Diagnosis and Management. 2019.
3. Ассоциация русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины. Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Согласительный документ. Тяжелая бронхиальная астма. 2018. [Association of Russian-speaking specialists in the field of respiratory medicine. Russian Respiratory Society, Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists The consensus document. Severe bronchial asthma; 2018 (In Russ.)].
4. Canonica GW, Senna G, Mitchell PD, et al. Therapeutic interventions in severe asthma. *World Allergy Organ J.* 2016;9:40. doi: 10.1186/s40413-016-0130-3
5. Skloot GS. Asthma phenotypes and endotypes. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22:3-9. doi: 10.1097/MCP.0000000000000225
6. Wenzel SE. Complex phenotypes in asthma: Current definitions. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26:710-5. doi: 10.1016/j.pupt.2013.07.003
7. Fajt ML, Wenzel SE. Biologic therapy in asthma: entering the new age of personalized medicine. *J Asthma.* 2014;51:669-76. doi: 10.3109/02770903.2014.910221
8. Opina MTD, Moore WC. Phenotype-Driven Therapeutics in Severe Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:10. doi: 10.1007/s11882-017-0678-1
9. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int.* 2016;65:243-52. doi: 10.1016/j.alit.2016.04.011
10. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:299-310. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1871
11. Aleman F, Lim H F, Nair P. Eosinophilic Endotype of Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36:559-68. doi: 10.1016/j.iac.2016.03.006
12. Bousquet J, Chanet P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic Inflammation in Asthma. *N Engl J Med.* 1990;323:1033-9. doi: 10.1056/NEJM199010113231505
13. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020;75:1023-42. doi: 10.1111/all.14221
14. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Campbell JD, et al. Measuring the cost of poor asthma control and exacerbations. *J Asthma.* 2017;54:24-31. doi: 10.1080/02770903.2016.1194430
15. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub3
16. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3:355-66. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9
17. Yan K, Balijepalli C, Sharma R, et al. Reslizumab and mepolizumab for moderate-to-severe poorly controlled asthma: An indirect comparison meta-analysis. *Immunotherapy.* 2019;11:1491–505.
18. Wechsler ME, Hickey L, Garin M, Chauhan A. Efficacy of Reslizumab Treatment in Exacerbation-Prone Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:3434-3442.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.009
19. Balykina YuE, Kolbin AS. Using indirect comparisons in pharmaco-economic examination. *Farmakoekon Mod Pharmacoeconomic Pharmacoeconomol.* 2013;6:3-6.
20. Goryajnov SV, Rebrova OYu. Indirect comparisons in health technology assessment. *Pediatr Pharmacol.* 2012;9. doi: 10.15690/pf.v9i2.237
21. Государственный реестр лекарственных средств. [State Drug Registry of the Russian Federation (In Russ.)]. <https://grls.rosminzdrav.ru>
22. Государственный реестр предельных отпускных цен. [State register of sale price limits (In Russ.)]. <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>
23. Информация Федеральной антимонопольной службы РФ от 14.01.2020 «Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные за 4-й квартал 2019 г.) [Information of the Federal Antimonopoly Service of the Russian Federation dated 14.01.2020 The limits of the amounts of wholesale allowances and the limits of the retail allowances to the prices of essential and essential medicines established in the constituent entities of the Russian Federation (data for the 4th quarter of 2019) (In Russ.)]. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73306357/>
24. Edris A, De Feyter S, Maes T, et al. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res.* 2019;20:179. doi: 10.1186/s12931-019-1138-3
25. Письмо Минздрава России N 11-7/и/2-11779, ФФОМС N 17033/26-2/и от 12.12.2019 (ред. от 07.04.2020) «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» [Letter of the Ministry of Health of Russia N 11-7/i/2-11779, FFOMS N 17033/26-2/i of 12.12.2019 (rev. dated 07.04.2020) «On methodological recommendations on ways of paying for medical care by means of compulsory health insurance funds» (In Russ.)].
26. Приложение 7/4 к тарифному соглашению в сфере обязательного медицинского страхования Челябинской области от 30.12.2019 №822-ОМС [Annex 7/4 to the tariff agreement on compulsory health insurance in the Chelyabinsk region of 30 December 2019.822-OMS (In Russ.)]. [http://foms74.ru/Uploaded/files/%D0%B2%D0%BB%D0%BE%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F%20\(9\).zip](http://foms74.ru/Uploaded/files/%D0%B2%D0%BB%D0%BE%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F%20(9).zip)

Поступила 12.11.2020