

Клинико-экономический анализ применения препарата дупилумаб при тяжёлой бронхиальной астме

Крысанов И.С.^{1,2,3}, Крысанова В.С.^{1,4,5}, Ермакова В.Ю.^{1,2,4}

¹ — Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Россия, Москва

² — ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Россия, Москва

³ — ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, Москва

⁴ — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Россия, Москва

⁵ — ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Россия, Красногорск

Аннотация. Введение. Бронхиальная астма (БА), особенно имеющая тяжёлое течение (ТБА), является одним из наиболее социально значимых хронических заболеваний, требующим серьёзных экономических ресурсов здравоохранения и уменьшающим внутренний валовой продукт (ВВП). В последнее время ситуация с лекарственным лечением существенно улучшилась в связи с внедрением современных эффективных генно-инженерных иммунобиологических препаратов (ГИБП), уменьшающих частоту обострений ТБА и улучшающих функции лёгких — дупилумаба, меполизумаба, реслизумаба и бенрализумаба. Сравнительный клинико-экономический анализ применения этих препаратов при ТБА позволяет выбрать оптимальные технологии лечения. *Материал и методы.* На основании непрямого сравнения клинической эффективности по влиянию ГИБП на частоту ежегодных обострений ТБА (средневзвешенное количество предупреждённых обострений для дупилумаба в дозировке 200 мг — 0,41, для меполизумаба — 0,26, для реслизумаба — 0,22, для бенрализумаба — 0,16) произведён расчёт прямых и непрямых затрат для каждой технологии, а также рассчитан параметр «стоимость—эффект». Учтены стоимость препаратов с учётом оптовой надбавки и НДС, расходы на их введение, госпитализации с учётом КСГ и тарифов ОМС, амбулаторное наблюдение, выплаты вследствие временной и стойкой утраты трудоспособности. Выполнен анализ чувствительности к изменению входных параметров. *Результаты.* Прямые ежегодные расчётные расходы составили для дупилумаба — 834 970 руб./пациент, для меполизумаба — 935 931 руб./пациент, для реслизумаба — 1 582 577 руб./пациент, для бенрализумаба — 1 224 786 руб./пациент. Наименьшие не прямые затраты связаны с оказанием помощи пациентам с ТБА с применением дупилумаба (64 360,11 руб.), наибольшие — с применением бенрализумаба (66 076,21 руб.). Наибольшая доля в структуре непрямых затрат приходится на потери ВВП в результате инвалидизации. Суммарные затраты были больше при применении меполизумаба на 11,3 %, реслизумаба на 82,9 %, бенрализумаба на 43,4 % в сравнении с дупилумабом. Показатель затрат на 1 предотвращённый случай обострения для дупилумаба на 73 % меньше по сравнению с бенрализумабом, на 71 % — с реслизумабом, на 42 % — с меполизумабом. Анализ чувствительности к изменению стоимости технологий подтвердил устойчивость полученных результатов. *Заключение.* Применение дупилумаба в дозировке 200 мг у пациентов с ТБА по сравнению с другими анализируемыми ГИБП является потенциально предпочтительной альтернативой, так как демонстрирует большую эффективность при меньших затратах.

Ключевые слова: дупилумаб; меполизумаб; реслизумаб; бенрализумаб; бронхиальная астма; клинико-экономический анализ; не прямое сравнение

Для цитирования:

Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Клинико-экономический анализ применения препарата дупилумаб при тяжёлой бронхиальной астме // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №5. — С.15-26. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-15-26

The clinical-economic analysis of Dupilumab in severe asthma

Krysanov IS^{1,2,3}, Krysanova VS^{1,4,5}, Ermakova VYu^{1,2,4}

¹ — Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow

² — Institute of Clinical and Economic Assessment and Pharmacoeconomics, JSC, Russia, Moscow

³ — FSSBI «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health», Russia, Moscow

⁴ — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia, Moscow

⁵ — State Budgetary Institution of the Moscow region “Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry”, Russia, Krasnogorsk

Abstract. *Background.* Severe Asthma is a most social important chronic illness due to highest expenditures of Health Care System for control and treatment of exacerbations and decreasing of GDP. Situation with modern treatment is better now because biologic drugs have introduced into real practice. Biologic drugs — dupilumab, mepolizumab, reslizumab and benralizumab — decrease annual exacerbation rate of severe asthma as well as improve a lung function. Comparison of clinical-economic analyses of biologic drugs usage can help choose an optimal treatment technology of severe asthma. *Materials and methods.* Calculation of direct and indirect costs of treatment based of indirect treatment comparison of biologic drugs in severe asthma has been performed. Weighted average annual number of exacerbations prevention was chosen as efficacy criteria and their were for dupilumab 200 mg — 0,41, 0,26 for mepolizumab, 0,22 for reslizumab, 0,16 — for benralizumab. Cost-effective ratios were calculated, and sensitivity analysis has been performed for results confirmation. *Results.* Direct annual costs were less for dupilumab treatment — 834 970 RUR/patient/year. Same costs for others biologicals were: for mepolizumab — 935 931 RUR, for reslizumab — 1 582 577 RUR/patient/year, for benralizumab — 1 224 786 RUR/patient/year. Dupilumab has demonstrated less indirect costs in severe asthma patients. Disability is a major contributor of GDP loss. Total expenditures were higher in mepolizumab (on 11,3 %), in reslizumab (on 82,9 %), in benralizumab (on 43,4 %) in compare with the same parameter for dupilumab. Sensitivity analysis has confirmed a stability results calculated in different scenarios. *Conclusion.* Dupilumab 200 mg in severe asthma is an preference alternative in the treatment compare with other biologics because it has better efficacy and less annual costs.

Keywords: dupilumab; mepolizumab; reslizumab; benralizumab; asthma; clinical-economic analysis; indirect treatment comparison

For citation:

Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu. The clinical-economic analysis of Dupilumab in severe asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2020;(5):15-26. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-15-26

Введение

Бронхиальная астма (БА), особенно имеющая тяжёлое течение (ТБА), является одним из наиболее социально значимых хронических заболеваний, требующим серьёзных экономических ресурсов здравоохранения и уменьшающим внутренний валовый продукт (ВВП) [1]. Расходы могут значительно возрастать при одновременном наличии нескольких патологий, например, при сочетании ТБА и атопического дерматита [2]. По социально-экономическому бремени с учётом потерянных лет жизни БА занимает 28-е высокое место среди всех заболеваний [3, 4]. Существенная часть больных (20—30 %) с трудными для терапии фенотипами БА могут быть рефрактерны к традиционной терапии. У них отмечается высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью [5, 6]. Около 20—30 % нуждаются в госпитализации, около 4 % больных — в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и 5 % требуется искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) [7].

Как известно, согласно международным и российским рекомендациям, терапия БА происходит ступенчато [5, 6]. Препараты для поддерживающей терапии принимают ежедневно и длительно. К этой группе лекарственных препаратов относятся ингаляционные и системные пероральные глюкокортикостероиды (иГКС, пГКС), антилейкотриеновые препараты, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия (ДДБА) в комбинации с иГКС и др. Особое место стали занимать высокоэффективные «таргетные препараты» (моноклональные антитела к иммуноглобулину E (анти-IgE) — омализумаб; к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4

(анти-ИЛ-4Ra), ингибирующие передачу сигналов от ИЛ-13 и ИЛ-4 — дупилумаб, к ИЛ-5 или его рецептору (анти-ИЛ-5/5R) — реслизумаб, меполизумаб и бенрализумаб. Их объединяют в группу генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Дупилумаб рекомендован в качестве дополнительной поддерживающей терапии БА среднетяжёлого и тяжёлого течения у пациентов в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом (дозировка 200 мг, может быть увеличена до 300 мг) или у пациентов с гормональнозависимой БА, получающих пГКС (дозировка 300 мг), а также при атопическом дерматите среднетяжёлого и тяжёлого течения у пациентов от 6 лет и старше (дозировка 200/300 мг) при недостаточном ответе на терапию топическими препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, и в качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжёлым хроническим полипозным риносинуситом (дозировка 300 мг) [8].

Все вышеперечисленные ГИБП снижают частоту обострений ТБА, уменьшая общие расходы и позитивно влияя на социально-экономическое бремя БА [9—12]. Недавно была сделана оценка затрат системы обязательного медицинского страхования (ОМС) при применении этих препаратов с учётом соответствующих клинко-статистических групп (КСГ) для введения в стационарных условиях без учёта стоимости самих ГИБП [13]. Реальная практика, безусловно, может отличаться от этого варианта организации медицинской помощи, поскольку препараты для подкожного введения необязательно будут применяться только в стационаре, что в большей степени относится к дупилумабу, который может вводиться больным самостоятельно [8]. Кроме

того, нельзя не принимать во внимание данные по сравнительной клинической эффективности ГИБП, а между тем известно, что такие различия существуют и отражаются на общих затратах [1, 11].

Сейчас стало возможным на основе непрямого сравнительного анализа получить данные о влиянии дупилумаба на частоту обострений в сравнении с меполизумабом, реслизумабом и бенрализумабом [14]. Авторами были выделены сопоставимые группы больных, получавших ГИБП, по половозрастному признаку, частоте обострений ТБА, фенотипам БА, лабораторным признакам и др. на основе качественно выполненных клинических исследований (табл. 1). Для дупилумаба это исследования DRI и QUEST [15, 16], для меполизумаба — DREAM, MENSA, MUSCA [17—19], для реслизумаба — исследование BREATH [20], для бенрализумаба — исследования CALIMA и SIROCCO [21, 22]. При этом сравнение было произведено для групп больных ТБА, не получающих пГКС, поскольку меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб не имеют показаний к применению у этой группы пациентов, поэтому отдельно проводилось сравнение дупилумаба в дозе 200 мг, который применяется у таких больных. Хотя, согласно инструкции по применению, дупилумаб в дозе 300 мг также может назначаться пациентам, не получающим пГКС, в случае необходимости по решению врача [8].

Непрямое сравнение через общий компаратор — плацебо — в сопоставимых группах пациентов с использованием методики Бушера [23] демонстрирует статистически значимое преимущество дупилумаба в отношении частоты ежегодных обострений по сравнению с вышеназванными препаратами [14]. Так, частота ежегодных обострений при применении дупилумаба меньше, чем при применении реслизумаба, меполизумаба или бенрализумаба на 42, 32 и 54 %, соответственно (рис. 1).

В общей структуре заболевания 5—10 % пациентов [24] остаются рефрактерными к стандартной терапии или достигают контроля заболевания только при применении высоких доз иГКС в сочетании с другими поддерживающими препаратами (и/ или пГКС). Наличие большого количества лекарствен-

ных препаратов является основанием для проведения сравнительной клинико-экономической оценки различных вариантов терапии ТБА с применением новых ГИБП.

Цель: провести сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов дупилумаб, меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб при ТБА в отечественных условиях.

Задачи исследования:

- провести сравнительный клинико-экономический анализ различных вариантов терапии пациентов с ТБА с учётом данных об их эффективности ГИБП на основании непрямого сравнения [14];
- провести анализ прямых (медицинских и немедицинских) и не прямых затрат на терапию пациентов с ТБА;
- провести анализ чувствительности полученных результатов к изменению исходных параметров.

Дизайн исследования: метод клинико-экономического анализа «затраты—эффективность» (CEA — cost-effectiveness analysis).

Гипотеза исследования: применение препарата дупилумаб в дозе 200 мг при негормональнозависимой ТБА у взрослых пациентов является клинически эффективной и экономически оправданной медицинской технологией в условиях отечественного здравоохранения.

Материалы и методы

Поскольку для всех препаратов, кроме дупилумаба, отсутствует показание «гормональнозависимая ТБА», для корректного сравнения клинической эффективности с реслизумабом, меполизумабом и бенрализумабом были использованы данные по форме выпуска дупилумаба в дозе 200 мг, в которой он может применяться у пациентов, не получающих пГКС. Затраты при ТБА в основном обусловлены

Таблица 1

Подгруппы больных, выделенные для непрямого сравнения эффективности дупилумаба с другими ГИБП

Подгруппы дупилумаба	Режим дозирования иГКС + ДДБА	Уровень эозинофилов крови, кл/мкл	Тяжёлые обострения в прошлом году, количество	Возраст, лет	Число больных из исследования фазы 2b DRI [15] или исследования QUEST [16], число пациентов (%)
Сравнение с реслизумабом	Средние / высокие дозы	≥400	≥1	≥18	DRI 128/465 (27,5) QUEST 556/ 1 902 (29,2)
Сравнение с меполизумабом	Высокие дозы	≥150	≥2	≥12	DRI 112/465 (24,0) QUEST 406/ 1 902 (21,3)
Сравнение с бенрализумабом	Средние / высокие дозы	≥300	≥2	≥12	DRI 100/465 (21,5) QUEST 439/ 1 902 (23,1)

Примечания: иГКС – ингаляционные глюкокортикоиды; ДДБА – β2-агонисты длительного действия.

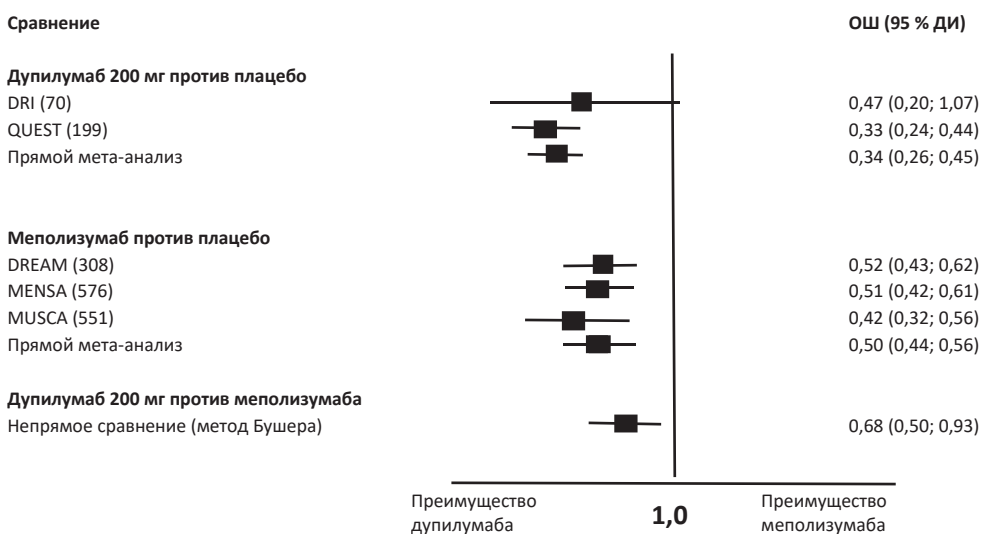
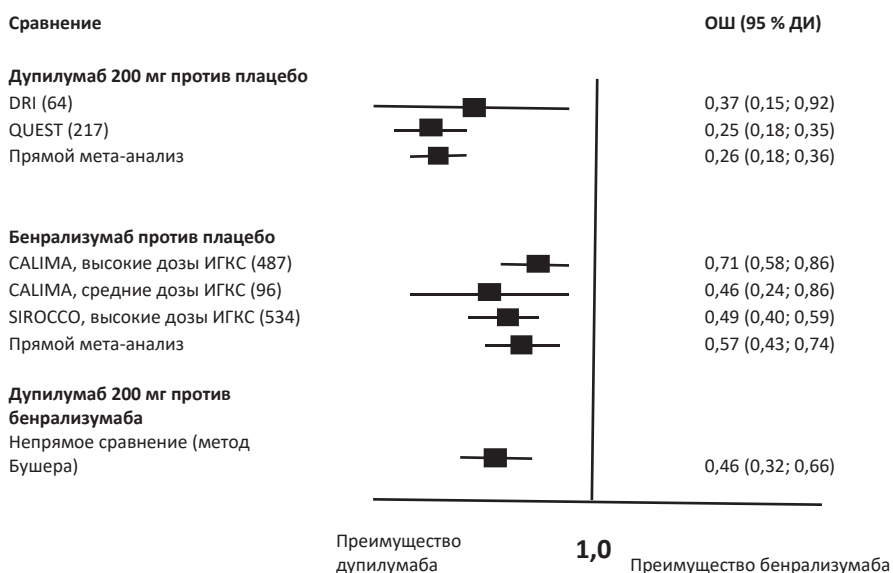
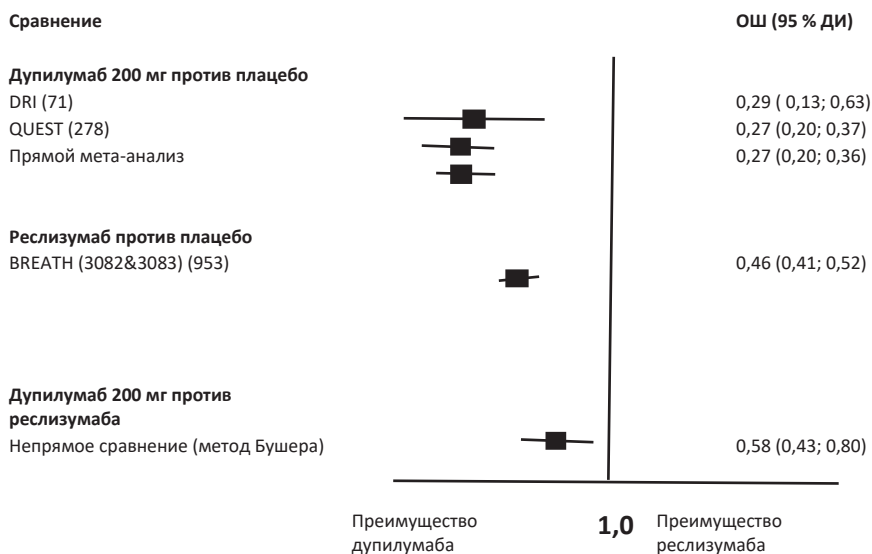


Рис. 1. Результаты непрямого сравнения клинической эффективности (частота ежегодных обострений ТБА) дупилумаба с другими ГИБП [14]

обострениями заболевания, поэтому оценивались ресурсы системы здравоохранения, связанные с лечением обострений ТБА, средняя ежегодная частота которых была определена на основании результатов рандомизированных контролируемых исследований и непрямого сравнительного анализа [14, 16, 25].

Описание допущений модели:

- Вне обострения считалось, что пациенты получают базисную терапию и ГИБП, первое введение которых осуществляется в условиях круглосуточного стационара. Для реслизумаба все последующие введения — в дневном стационаре, для остальных препаратов — в амбулаторно-поликлинических условиях кратнo числу введений в год, за исключением дупилумаба. Согласно инструкции по медицинскому применению, он может вводиться самостоятельно, поэтому считалось, что пациент обращается в поликлинику один раз в 3 месяца для контроля лечения.

Средняя частота и продолжительность оказания медицинской помощи на различных уровнях при обострениях ТБА была определена на основании опубликованных данных [6, 7, 11, 14, 16, 25]. Прямые медицинские затраты включали: затраты на лекарственные препараты (ГИБП и базовую лекарственную терапию), введение препаратов, СМП, лечение в условиях дневного или круглосуточного стационара при обострении ТБА с оказанием при необходимости помощи в условиях ОРИТ. Прямые немедицинские затраты включали: выплаты пособий в связи с временной утратой трудоспособности (ВУТ), выплаты пенсий в результате инвалидизации и социальной поддержки инвалидов. Непрямые затраты включали: потери ВВП, связанные со снижением или утратой трудоспособности или преждевременной смертности пациентов с ТБА. Все затраты суммировались для каждой из анализируемых технологий и сравнивались между собой. Далее для каждой медицинской технологии рассчитывался показатель соотношения «затраты—эффективность» по формуле [26]:

$$CER = (DC+IC) / Ef$$

где: CER (cost-effectiveness ratio) — соотношение «затраты—эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC (direct costs) — прямые затраты; IC (indirect costs) — непрямые затраты; Ef (effectiveness) — эффективность применения медицинской технологии, оцененная по числу предупрежденных обострений ТБА в год.

С учётом режима дозирования для каждого препарата определялось необходимое количество единиц на 1 приём (введение). Для лекарственных препаратов с дозированием, зависящим от массы тела пациента, считалось, что она равна 70—90 кг.

Учитывались следующие варианты применения ГИБП у взрослых:

- дупилумаб — в начальной дозе 400 мг подкожно (2 инъекции по 200 мг), затем по 200 мг подкожно каждые 2 недели;
- меполизумаб — в дозе 100 мг подкожно 1 раз в 4 недели;
- реслизумаб — в дозе 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 4 недели;
- бенрализумаб — в дозе 30 мг подкожно 1 раз в 4 недели (первые 3 инъекции), затем 1 раз в 8 недель.

Для всех препаратов расчёт стоимости 1 упаковки производился на основании [27], с учётом средневзвешенного размера предельной оптовой надбавки 11,845 % и налога на добавленную стоимость (НДС) [28—30] (табл. 2).

Затраты на базисную терапию пациента с ТБА были рассчитаны нами ранее и составляют 15 959 руб./пациент/год [2]. Затраты на стационарное лечение (введение препарата, лечение обострения) рассчитывали на основании норматива финансовых затрат на один случай лечения в условиях круглосуточного или дневного стационара, согласно Программе государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год [31], с учётом Методических рекомендаций [32—34] с учётом коэффициента затратоёмкости (КЗ) для соответствующей КСГ (КСГ st36.003 и КСГ ds36.004), бронхиальная астма, взрослые (КСГ st23.005) и болезни органов дыхания (КСГ ds23.001). Для бенрализумаба сделано допущение, что его первое введение также проводится в стационаре, несмотря на то что стоимость самого препарата превышает тариф соответствующей КСГ почти на 27 %. В амбулаторных условиях затраты рассчитывались на основании норматива финансовых затрат на 1 обращение по поводу заболевания [31]. Затраты на СМП определялись на основании норматива финансовых затрат на один вызов СМП [31]. Было сделано допущение, что количество вызовов СМП равнялось числу обострений ТБА в течение 1 года.

Все расчёты для стационарной помощи (круглосуточный и дневной стационар) осуществлялись по формуле:

$$C = H \times K3 \times ПК$$

где: C — средняя стоимость законченного случая госпитализации по тарифам ОМС;
H — средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации;
K3 — коэффициент затратоёмкости КСГ, к которой отнесён данный случай госпитализации;
ПК — поправочный коэффициент для базовой ставки норматива финансовых затрат, установленного ПГГ (для дневного стационара — 0,6, для круглосуточно стационара — 0,65) [34].

Таблица 2

Варианты ГИБП, анализируемые в исследовании

№ п/п	МНН	ТН	Лек. форма/ дозировка/ упаковка	Предельная цена руб. без НДС	Предельная отпускная цена с учётом НДС и оптовой надбавки, руб.	Режим введения	Количество упаковок на 1 год, уп.	Стоимость препарата на год (руб.)
1	Дупилумаб	Дупиксент	Раствор для подкожного введения, 175 мг/мл, 1,14 мл — шприц с системой защиты иглы (2) — пачка картонная	46 368,00	57 046,32	Подкожно в начальной дозе 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели	13	741 602,16
2	Меполизумаб	Нукала	Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 100 мг, 1 шт. — флаконы (1) — пачки картонные	52 265,00	64 301,37	Подкожно по 100 мг 1 раз в 4 недели	13	835 917,81
3	Реслизумаб	Синкейро	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл, 10 мл — флакон (1) — пачка картонная	20 467,08	25 180,55	Внутривенно по 3 мг/кг в/в 1 раз в 4 недели	39	982 041,45
4	Бенрализумаб	Фазенра	Раствор для подкожного введения, 30 мг/мл, 1 мл — шприцы (1) — пачки картонные	123 752,57	152 252,17	Подкожно по 30 мг 1 раз в 4 недели (первые 3 инъекции), затем 1 раз в 8 недель	8	1 218 017,36

Примечания: МНН — международное непатентованное название; НДС — налог на добавленную стоимость; ТН — торговое наименование.

Таблица 3

Общая характеристика прямых медицинских затрат, включая нелекарственные

Медицинская услуга	Стоимость, руб.	Источник информации
Вызов бригады скорой медицинской помощи	2 428,60	Программа государственных гарантий, 2020 год
Обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями (их структурными подразделениями)	1 414,40	Программа государственных гарантий, 2020 год
Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов (КСГ st36.003; КЗ=5,35)	120 716,89	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС ФФОМС, 2020 год
Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов (КСГ ds36.004; КЗ=9,74)	119 535,51	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС ФФОМС, 2020 год
Бронхиальная астма, взрослые (КСГ st23.005; КЗ=1,1)	25 045,93	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС ФФОМС, 2020 год
Болезни органов дыхания (КСГ ds23.001; КЗ=0,9)	11 045,38	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС ФФОМС, 2020 год
Базовая ставка для круглосуточного стационара	34 713,7	Программа государственных гарантий, 2020 год
Базовая ставка для дневного стационара	20 454,4	Программа государственных гарантий, 2020 год
Доплата за пребывание в ОРИТ в сутки	29 000,00	Программа государственных гарантий, 2020 год

Примечания: ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; КЗ — коэффициент затратоёмкости; КСГ — клинико-статистическая группа; ОМС — обязательное медицинское страхование; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ФФОМС — Федеральный фонд обязательного медицинского страхования.

Общая характеристика прямых медицинских затрат (за исключением лекарственной терапии) представлена в таблице 3.

В анализе были учтены выплаты по листам нетрудоспособности [35, 36]. Средняя продолжительность ВУТ была определена на основании данных регистра больных ТБА [37]. Считалось, что при прохождении стационарного лечения лист нетрудоспособности оформляется в 100 % случаев. Определён средний размер выплаты за один день ВУТ [38]. Средняя заработная плата в 2019 г. в РФ составляла 47 468 руб./мес., или 1 560,6 руб./день. При расчёте выплаты по ВУТ среднюю начисленную зарплату за 2019 г. умножали на расчётное количество дней ВУТ при ТБА. При оценке прямых немедицинских затрат на 1 пациента учитывалась доля трудоспособного населения в 45 % [39]. В случае инвалидности при ТБА, расчёт выплат по инвалидности и социальной поддержке производился с учётом данных регистра ТБА [37].

Расчёт непрямых затрат осуществлялся на один год из расчёта на 1 пациента. Недополученный ВВП вследствие потерь государства из-за ВУТ и инвалидизации граждан в трудоспособном возрасте рассчитывали, исходя из количества дней нетрудоспособности за год, умноженных на размер недополученного ВВП в сутки, равного 6 208,23 руб./день [40]. В случае инвалидности размер недополученного ВВП рассчитывали на год.

Анализ чувствительности полученных результатов был выполнен при шаге изменения цен на ГИБП до 20 % в сторону уменьшения и увеличения, для показателя эффективности определялся порог, при котором терялось преимущество применения анализируемого препарата (дупилумаба).

Результаты

Для настоящего исследования в качестве критерия эффективности был рассчитан показатель числа предотвращённых обострений в год, исходя из частоты обострений при применении дупилумаба на основе исследования QUEST [16] и данных непрямого сравнительного анализа [14]. Число госпитализаций было определено на основании числа обострений с учётом частоты госпитализаций, равной 27 % [11], при этом около 4 % больных нуждаются

в госпитализации в ОРИТ. Около 5 % всех больных с обострением БА требуют проведения интубации трахеи и ИВЛ, в случае проведения ИВЛ летальность больных может достигать 9,8 % [7]. Подробные данные представлены в таблице 4.

Результаты анализа «затраты—эффективность» применения различных вариантов ГИБП у взрослых пациентов с ТБА в течение 1 года представлены в таблице 5.

Наименьшие прямые медицинские затраты определены для медицинской технологии с применением дупилумаба, наибольшие — с применением реслизумаба (табл. 5, рис. 2). При этом разница в пользу дупилумаба составляет от 100 961,71 руб. (по сравнению с меполизумабом) до 747 606,75 руб. (по сравнению с реслизумабом). Для всех анализируемых ГИБП наибольшая доля в структуре прямых медицинских затрат приходится на сами препараты (за исключением реслизумаба, для которого стоимость препарата отдельно не оценивалась). Наименьшие прямые немедицинские затраты связаны с оказанием помощи пациентам с ТБА с применением дупилумаба, наибольшие — с применением бенрализумаба. Наибольшая доля в структуре затрат приходится на выплаты по инвалидности и социальной поддержке. Наименьшие непрямые затраты связаны с оказанием помощи пациентам с ТБА с применением дупилумаба (64 360,11 руб.), наибольшие — с применением бенрализумаба (66 076,21 руб.). Наибольшая доля в структуре непрямых затрат приходится на потери ВВП в результате инвалидизации.

Показатель затрат на 1 предотвращённый случай обострения для дупилумаба был на 73 % меньше по сравнению с аналогичным показателем при применении бенрализумаба, на 71 % меньше — по сравнению с реслизумабом и на 42 % меньше — по сравнению с меполизумабом. При этом, если рассматривать показатель затрат на 1 предотвращённый случай обострения только в отношении прямых медицинских затрат, то препарат дупилумаб будет демонстрировать наименьшие затраты: по сравнению с бенрализумабом меньше на 73 %, с реслизумабом — на 72 % и меполизумабом — на 43 %.

Таким образом, применение дупилумаба в дозировке 200 мг у пациентов с ТБА по сравнению с другими анализируемыми ГИБП является потен-

Таблица 4

Результаты анализа показателей эффективности анализируемых ГИБП (в расчёте на 1 пациента)

Показатель	Дупилумаб	Меполизумаб	Реслизумаб	Бенрализумаб
Средневзвешенное количество предупреждённых обострений ТБА в год	0,41	0,26	0,22	0,16
Частота госпитализаций	0,12	0,16	0,18	0,19
Частота госпитализаций в ОРИТ	0,005	0,007	0,007	0,008
Летальность	0,00002	0,00003	0,00003	0,00004

Примечания: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ТБА – тяжёлая бронхиальная астма.

Таблица 5

Результаты клинко-экономического анализа применения ГИБП у 1 пациента с ТБА в течение 1 года

Показатель	Дупилумаб	Меполизумаб	Реслизумаб	Бенрализумаб
<i>Прямые медицинские затраты</i>				
Затраты на терапию ГИБП, руб.	684 555,82	771 616,42	-	1 065 765,18
Затраты на базисную терапию, руб.	15 959,00	15 959,00	15 959,00	15 959,00
Затраты на 1-е введение ГИБП, руб.	120 716,89	120 716,89	120 716,89	120 716,89
Затраты на последующие введения, руб.	5 657,60	16 972,80	1 434 426,16	9 900,80
Затраты на обострение без госпитализации в круглосуточный стационар, руб.	3 709,04	4 895,93	5 266,83	5 711,92
Затраты на обострение с госпитализацией (без учёта ОРИТ), руб.	2 986,28	3 941,89	4 240,51	4 598,87
Затраты на обострение с госпитализацией (с учётом ОРИТ), руб.	268,50	354,42	381,27	413,49
Затраты на СМП, руб.	1 117,16	1 474,65	1 586,36	1 720,42
<i>Итого, руб.</i>	<i>834 970,28</i>	<i>935 931,99</i>	<i>1 582 577,03</i>	<i>1 224 786,56</i>
<i>Прямые немедицинские затраты</i>				
Оплата ВУТ за время госпитализации, руб.	784,99	1 036,19	1 114,69	1 208,89
Выплаты по инвалидности и социальной поддержке	2 987,79	2 987,79	2 987,79	2 987,79
<i>Итого, руб.</i>	<i>3 772,78</i>	<i>4 023,98</i>	<i>4 102,48</i>	<i>4 196,68</i>
<i>Непрямые затраты</i>				
Недополученный ВВП в результате ВУТ, руб.	3 122,80	4 122,10	4 434,38	4 809,12
Недополученный ВВП в результате инвалидизации, руб.	61 182,14	61 182,14	61 182,14	61 182,14
Недополученный ВВП в результате преждевременной смерти, руб.	55,16	72,81	78,33	84,95
<i>Итого, руб.</i>	<i>64 360,11</i>	<i>65 377,05</i>	<i>65 694,85</i>	<i>66 076,21</i>
Суммарные затраты, руб.	903 103,17	1 005 333,03	1 652 374,36	1 295 059,45
Разница в суммарных затратах по сравнению с дупилумабом (%)		+11,3	+82,9	+43,4
Число предотвращённых обострений на фоне терапии ГИБП	0,41	0,26	0,22	0,16
Коэффициент «затраты-эффект», CER, руб.	2 202 690,67	3 825 468,13	7 621 652,97	8 013 981,73

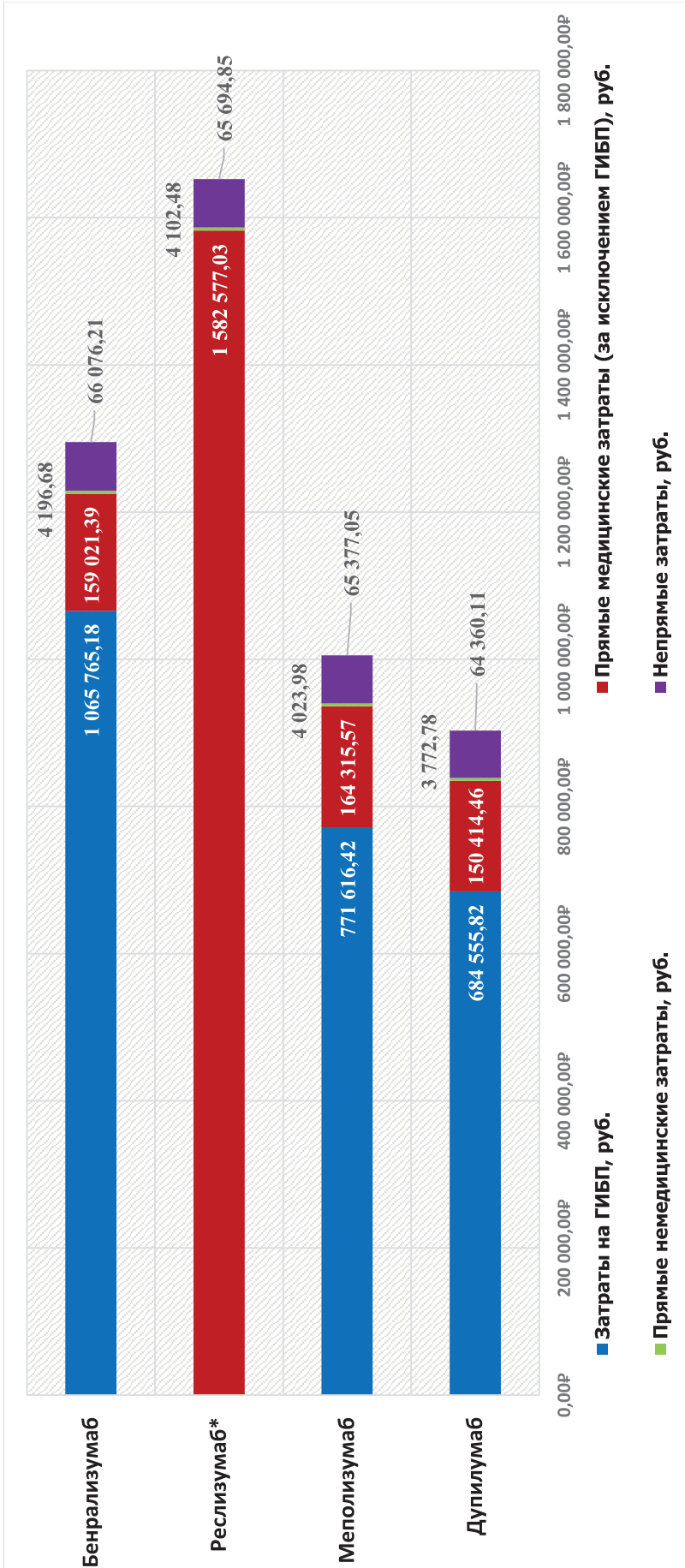
Примечания: ВВП — валовый внутренний продукт; ВУТ — временная утрата трудоспособности; ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; СМП — скорая медицинская помощь.

циально предпочтительной альтернативой, так как демонстрирует более высокую эффективность при более низких затратах.

Анализ чувствительности продемонстрировал, что препарат дупилумаб сохраняет свое экономическое преимущество при снижении эффективности до 43 %, при этом он теряет своё преимущество относительно препарата меполизумаб, но сохраняет — относительно реслизумаба и бенрализумаба. Анализ чувствительности выявил, что увеличение цены лекарственного препарата дупилумаб на 20 % не приводит к потере преимущества в отношении показателя затрат на 1 случай предотвращённого обострения относительно других анализируемых ГИБП.

Выводы

- Все ГИБП статистически значимо уменьшают частоту обострений при тяжёлой бронхиальной астме в сравнении со стандартной терапией, однако эффективность у них разная: наиболее выраженным эффектом по данным непрямого сравнительного анализа *Bateman ED et al.* обладает препарат дупилумаб в сопоставимых группах больных — частота ежегодных обострений при применении дупилумаба меньше, чем при применении реслизумаба, меполизумаба или бенрализумаба на 42, 32 и 54 %, соответственно;



ГИБП — генно-инженерный биологический препарат

Рис. 2. Результаты оценки затрат на оказание медицинской помощи 1 пациенту с ТБА в течение 1 года

Примечание: * — для реслизумаба затраты на сам препарат рассматривались в разделе прямые медицинские затраты, так как введение препарата в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий осуществляется только в условиях стационара (круглосуточного или дневного).

- Дупилумаб имеет экономическое преимущество при тяжёлой бронхиальной астме по общим затратам (прямым и косвенным) на 1 больного в год — на 11 % в сравнении с меполизумабом, на 82 % — в сравнении с реслизумабом и на 43 % — в сравнении с бенрализумабом;
- Показатель затрат на 1 предотвращённый случай обострения для дупилумаба на 73 % меньше по сравнению с аналогичным показателем при применении бенрализумаба, на 71 % меньше по сравнению с реслизумабом и на 42 % меньше по сравнению с меполизумабом;
- Проведённый анализ продемонстрировал, что применение дупилумаба в дозировке 200 мг у пациентов с ТБА по сравнению с другими анализируемыми ГИБП является потенциально предпочтительной альтернативой, так как демонстрирует большую эффективность при меньших затратах;
- Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных результатов к изменению таких исходных параметров, как число предотвращённых обострений и стоимость лекарственной терапии. При изменении данных параметров препарат дупилумаб сохраняет своё экономическое преимущество относительно других анализируемых ГИБП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов: Крысанов И.С. — разработка концепции исследования, научное консультирование, редактирование текста рукописи; Крысанова В.С. — обзор литературы по теме, расчёты, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Ермакова В.Ю. — сбор и обработка материала.

Конфликт интересов: Исследование выполнено при поддержке АО «Санофи Россия».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крысанов Иван Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN-код: 1290-4976

к. ф. н., доцент, заведующий кафедрой фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, Москва; в. н. с. ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Россия, Москва

Крысанова Вера Сергеевна

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN-код: 6433-2420

Аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета, Россия, Москва; н. с. ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Россия, Красногорск; преподаватель кафедры терапии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, Москва

Ермакова Виктория Юрьевна

ORCID ID: 0000-0002-4822-7226

SPIN-код: 8039-3069

к. ф. н., доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета, Россия, Москва; преподаватель кафедры терапии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, Россия, Москва

Krysanov Ivan S.

Corresponding author

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3541-1120

SPIN code: 1290-4976

PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor, Head of the Department of Pharmacy in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow; Leading Researcher in FSSBI «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health», Russia, Moscow

Krysanova Vera S.

ORCID ID: 0000-0002-0547-2088

SPIN code: 6433-2420

MD, PhD student of Department of Clinical pharmacology and Propaedeutics of internal diseases in N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Russia, Moscow; Researcher in SBI of MR «Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of Ministry of Health of the Moscow Region», Russia, Krasnogorsk; Lecture of the Department of Therapy and Children's Diseases in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow

Ermakova Viktoriya Yu.

ORCID ID: 0000-0002-4822-7226

SPIN code: 8039-3069

PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor of the Department of Pharmacy in A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov University, Russia, Moscow; Lecture of the Department of Therapy and Children's Diseases in Medical Institute of Continuing Education, MSUFP, Russia, Moscow

Литература / References

1. Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Карпов О.И. Моделирование влияния иммунобиологических препаратов на экономическое бремя тяжелой бронхиальной астмы // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №3. — С.4-12. [Zyryanov SK, Dyakov IN, Karpov OI. Modeling of the impact of biological drugs in the economic burden of severe asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(3):4-12. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10078
2. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжелой бронхиальной астмы и атопического дерматита и влияние на него дупилумаба // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.15-26. [Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu. Influence of dupilumab on the economic burden of severe asthma and atopic dermatitis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(3):15-26. (In Russ).] DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-15-26.
3. Глобальное бремя болезней. Вопросы здравоохранения [Электронный ресурс] Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. [Global burden of disease. Health issues [Electronic resource] Official website of the world health organization. (In Russ).] Доступно по: https://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/ru/ Ссылка активна на 05.08.2020
4. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018 [Internet] [cited 2020 August 16]; Available from: <http://www.globalasthmareport.org/index.html>
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. [Internet] [cited 2020 August 16]; Available from: www.ginasthma.org
6. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Бронхиальная астма. Российское респираторное общество. 2019. [Clinical Guidelines Bronchial Asthma. Russian Respiratory Society. 2019 (In Russ).] Доступно по: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf. Ссылка активна на 18.08.2020.
7. 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). *International archives of allergy and immunology*. 2015;168(2):71-78. DOI: 10.1159/000441687
8. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дупиксент® [Электронный ресурс]. [Instructions for the use of a medicinal product for medical use Dupixent® [Electronic resource]. (In Russ).] Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru> Ссылка активна на 21.08.2020.
9. 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. — Т.28. — №1. — С.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
10. Толкушин А.Г., Погудина Н.Л., Иванов Д.А., Демко И.В. Клинико-экономический анализ лечения взрослых пациентов с тяжелой аллергической эозинофильной бронхиальной астмой: меполизумаб и омализумаб // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2019;1(35):74-85. [Tolkushin AG, Pogudina NL, Ivanov DA, Demko IV. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Severe Eosinophilic Asthma in Adults: Mepolizumab and Omalizumab. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2019;1(35):74-85. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.074-085
11. Саласюк А.С., Фролов М.Ю., Барыкина И.Н. Дупилумаб при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме — экономические аспекты применения // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.15-24. [Salasyuk AS, Frolov MYu, Barykina IN. Dupilumab in the treatment of severe non-control bronchial asthma — economic aspects. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(2):15-24. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10069
12. Рягина В.А., Куликов А.Ю., Серпик В.Г., Ягудина Р.И. Организация лекарственного обеспечения пациентов с бронхиальной астмой препаратами моноклональных антител // *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2019;(4):17-20. [Ryagina VA, Kulikov AYU, Serpik VG, Yagudina RI Organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya pacientov bronchialnoy astmoy preparatami monoklonalnih antitel. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya*. 2019;(4):17-20 (In Russ).]
13. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. и др. Затраты на применение генно-инженерных биологических препаратов для терапии тяжелой бронхиальной астмы в стационарных условиях // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2020;(1):61-69. [Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN et al. Cost of the Biological Therapy for Severe Bronchial Asthma Treatment at Inpatient and Day Care Setting. *Medical technologies. Assessment and Choice*. 2020;(1):61-69 (In Russ).] DOI: 10.31556/2219-0678.2020.39.1.061-069
14. Bateman ED, Khan AH, Xu Y et al. Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma. *Respir Med*. 2020. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105991
15. Wenzel S, Castro M, Corren J et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):31-44. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5
16. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737-748. DOI: 10.1007/s12325-018-0702-4.
17. Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 18;380(9842):651-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X
18. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198-1207.
19. Albers FC, Papi A, Taillé C et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir Res*. 2019;20(1):169. DOI: 10.1186/s12931-019-1134-7
20. 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 May;3(5):355-66. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9
21. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P et al.; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128-2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8
22. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chané P et al.; SIROCCO study investigators Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1
23. Bucher HC, Gordon HG, Lauren EG, Walter SD. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-691.
24. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926-938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019
25. Castro M, Corren J, Pavord I. D. et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New Engl J*. 2018;378(26):2486-2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092
26. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005. — 352с. [Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions / Ed. VB Gerasimov, AL Khokhlov, OI Karpov. Moscow: 2005. (In Russ).]
27. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. [State register of medicines. [Electronic resource]. (In Russ).] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> Ссылка активна на 05.05.2020
28. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации. Сайт Федеральной антимонопольной службы России. [Электрон-

ный ресурс]. [Predel'nye razmery optovyh nadbavok i predel'nye razmery rozlichnyh nadbavok k cenam na zhiznennno neobhodimye i vazhnejshie lekarstvennye preparaty, ustanovlennye v sub'ektah Rossijskoj Federacii. Sajt Federal'noj antimonopol'noj sluzhby Rossii.. [Electronic resource]. (In Russ).]. Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/684978> Ссылка активна на 05.05.2020.

29. Данные Федеральной службы государственной статистики. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2018 года. [Электронный ресурс]. [Data from the Federal state statistics service. Estimate of the permanent population as of January 1, 2018. [Electronic resource]. (In Russ).]. Доступно по: <https://www.gks.ru/folder/12781> Ссылка активна на 05.05.2020.

30. Налоговый кодекс Российской Федерации (часть вторая) от 05.08.2000 №117—ФЗ (ред. от 29.09.2019) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.11.2019). Статья 164. Налоговые ставки. П. 2. [Электронный ресурс]. [Tax code of the Russian Federation (part two) No. 117—FZ of 05.08.2000 (as amended on 29.09.2019) (with amendments, intro. effective from 01.11.2019). Article 164. Tax rate. Claim 2. [Electronic resource]. (In Russ).]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28165/35cc6698564adс4507baa31c9cfdbb4f2516d068/ Ссылка активна на 05.05.2020.

31. Постановление Правительства РФ от 7 декабря 2018 года №1610 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». [Электронный ресурс]. [Decree of the government of the Russian Federation No. 1610 of December 7, 2018 «O programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2020 god i na planovyj period 2021 i 2022 godov». [Electronic resource]. (In Russ).]. Доступно по: <http://government.ru/docs/38547/> Ссылка активна на 16.08.2020.

32. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования. Протокол заседания от 14.11.2017 года №66/119 (с изменениями) [Электронный ресурс] Официальный сайт Федерального фонда обязательного медицинского страхования. [Methodological recommendations on ways to pay for medical care at the expense of mandatory medical insurance. Minutes of the meeting dated 14.11.2017 No. 66/119 (as amended) [Electronic resource] Official website of the Federal compulsory medical insurance Fund. (In Russ).]. Доступно по: <http://www.ffoms.ru/> HYPERLINK «<http://www.ffoms.ru/>» HYPERLINK «<http://www.ffoms.ru/>» HYPERLINK «<http://www.ffoms.ru/>» HYPERLINK «<http://www.ffoms.ru/>» HYPERLINK «<http://www.ffoms.ru/>» HYPERLINK «<http://www.ffoms.ru/>» HYPERLINK «<http://www.ffoms.ru/>»/ Ссылка активна на 16.08.2020.

33. Изменения в Инструкцию по группировке случаев, в том числе правила учета классификационных критериев, и подходам к оплате медицинской помощи в амбулаторных условиях по подушевому нормативу финансирования. Письмо Федерального фонда обязательного страхования от 23.04.2019 №5071/26-2/и [Электронный ресурс] Официальный сайт Федерального фонда обязательного медицинского страхования. Changes to The instructions for grouping cases, including the rules for accounting for classification criteria, and approaches to paying for medical care in outpatient settings according to the per capita standard of funding. Letter No. 5071/26-2/I of the Federal compulsory insurance Fund dated 23.04.2019 [Electronic resource] Official website of the Federal compulsory medical insurance Fund. (In Russ).]. Доступно по: <http://www.ffoms.ru/> Ссылка активна на 16.08.2020.

34. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од. [Электронный ресурс]. [Methodological recommendations for comparative clinical and economic evaluation of a medicinal product (new edition). Approved by order of the fgbi «ZECKE» Ministry of health of Russia from December 29, 2018 No. 242-od. [Electronic resource]. (In Russ).]. Доступно по: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g.pdf Ссылка активна на 16.08.2020.

35. Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством [Электронный ресурс] Федеральный закон от 29.12.2006 №255-ФЗ (последняя редакция). Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс». [On compulsory social insurance in case of temporary disability and in connection with maternity [Electronic resource] Federal law No. 255-FZ of 29.12.2006 (latest version). Access from the Internet.-legal system «ConsultantPlus». (In Russ).].

36. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственного препарата ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России. [Электронный ресурс]. [Methodical recommendations on calculation of costs when conducting clinical and economic studies of the medicinal product fsbi «ZECKE» Ministry of health of Russia. [Electronic resource]. (In Russ).]. Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/Metodicheskie-rekomendatsiipor-raschetu-zatrat-pri-provedenii-kliniko-e%60konomicheskikh-issledovaniy-lekarstvennyihpreparatov-2017.pdf> Ссылка активна на 16.08.2020.

37. Регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на территории РФ. [Электронный ресурс]. [Register of patients with severe bronchial asthma in the Russian Federation. [Electronic resource]. (In Russ).]. Доступно по: <https://rosmed.info/> Ссылка активна на 26.08.2020.

38. Данные Федеральной службы государственной статистики. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике по субъектам Российской Федерации за 2000–2018 гг. [Электронный ресурс]. [Data from the Federal state statistics service. Average monthly nominal accrued wages of employees in the economy as a whole for the subjects of the Russian Federation for 2000–2018. [Electronic resource]. (In Russ).]. Доступно по: https://www.gks.ru/labor_market_employment_salaries Ссылка активна на 11.08.2020.

39. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс]. [Federal state statistics service. [Electronic resource]. (In Russ).]. <https://rosstat.gov.ru/> Ссылка активна на 11.08.2020.

40. Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения [Электронный ресурс] Приказ Минэкономразвития России №192, Минздравсоцразвития России №323н, Минфина России №45н, Росстата №113 от 10.04.2012 (зарегистрировано в Минюсте России 28.04.2012 N 23983). Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс». [On approval of the Methodology for calculating economic losses from mortality, morbidity and disability of the population [Electronic resource] Order of the Ministry of economic development of Russia No. 192, Ministry of health and social development of Russia No. 323n, Ministry of Finance of Russia No. 45N, Rosstat No. 113 of 10.04.2012 (registered in the Ministry of justice of Russia 28.04.2012 N 23983). Access from the Internet.-legal system «ConsultantPlus». (In Russ).].