

Фармакоэкономическая целесообразность применения препарата мирабегрон у больных с гиперактивным мочевым пузырём

Дьяков И. Н.^{1,2}, Касян Г. Р.³

¹ — АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва, Россия

² — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

³ — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Аннотация. Цель: оценить клинко-экономическую эффективность и влияние на бюджет при применении препарата мирабегрон при лечении гиперактивного мочевого пузыря. *Материалы и методы.* Дизайн исследования — ретроспективный анализ данных литературы. Методы фармакоэкономического анализа — анализ затрат, клинко-экономический анализ, анализ «влияния на бюджет». *Результаты.* Несмотря на то что препарат мирабегрон для лечения гиперактивного мочевого пузыря обладает меньшей эффективностью в сравнении с применением препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс, клинко-экономический анализ показал, что в рамках горизонта 12 месяцев применение препарата мирабегрон потребует на 66,8 % меньше затрат. Анализ влияния на бюджет показал, что при применении препарата мирабегрон с первого года у 100 % пациентов снижение нагрузки на бюджет составит 66,8 %. Постепенное обеспечение в течение 3 лет пациентов препаратом мирабегрон вместо препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс позволит снизить нагрузку на бюджет за 3 года на 44,4 %. Анализ чувствительности показал, что полученные результаты устойчивы к изменению цен на сравниваемые препараты и уменьшению объёма терапии препаратом ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс. *Заключение.* Применение лекарственного средства мирабегрон при лечении пациентов с гиперактивным мочевым пузырём является фармакоэкономически обоснованным. Включение препарата мирабегрон в перечни лекарственных средств, затраты на которые подлежат государственному возмещению, является целесообразным.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь; мирабегрон; ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс; клинко-экономический анализ; анализ влияния на бюджет

Для цитирования:

Дьяков И.Н., Касян Г.Р. Фармакоэкономическая целесообразность применения препарата мирабегрон у больных с гиперактивным мочевым пузырём. *Качественная клиническая практика*. 2021;(1):35-45. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-35-45>

Pharmacoeconomic feasibility of using Mirabegron in patients with overactive bladder

Dyakov IN^{1,2}, Kasyan GR³

¹ — Non-profit organization “Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems”, Moscow, Russia

² — FSBSI “I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera”, Moscow, Russia

³ — State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow “S. I. Spasokukotsky City Clinical Hospital of the Department of Healthcare of the City of Moscow”, Moscow, Russia

Abstract. *Objective:* to assess the clinical and economic efficiency and impact on the budget when using the drug Mirabegron in the treatment of an overactive bladder. *Materials and methods.* Study design — retrospective analysis of published data. Pharmacoeconomic analysis methods — cost analysis, clinical and economic analysis, budget impact analysis. *Results.* Despite the fact that the drug Mirabegron for the treatment of overactive bladder is less effective in comparison with the use of the botulinum toxin type A-hemagglutinin complex drug, the clinical and economic analysis showed that within the horizon of 12 months the use of the drug Mirabegron will require 66.8 % less costs. Analysis of the impact on the budget showed that when using the drug Mirabegron from the first year in 100 % of patients, the decrease in the burden on the budget will be 66.8 %. Gradual provision of Mirabegron to patients over 3 years instead of Botulinum toxin type A-hemagglutinin complex will reduce the burden on the budget by 44.4 % in 3 years. Sensitivity analysis showed that the results obtained are resistant to changes in prices for compared drugs and a decrease in the volume of therapy with botulinum toxin type A-hemagglutinin complex. *Conclusion.* The use of the drug Mirabegron in the treatment of patients with an overactive bladder is pharmacoeconomically justified. The inclusion of Mirabegron in the lists of medicines, the costs of which are subject to state reimbursement, is advisable.

Keywords: overactive bladder; mirabegron; botulinum toxin type A-hemagglutinin complex; clinical and economic analysis; budget impact analysis

For citation:

Dyakov IN, Kasyan GR. Pharmacoeconomic feasibility of using Mirabegron in patients with overactive bladder. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2021;(1):35-45. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-35-45>

Введение

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМК) — широко распространённый синдром. По данным Международного общества по удержанию мочи, симптомы ГАМП имеются у 17 % взрослого населения Европы. Необходимо отметить, что ГАМП без недержания мочи («сухой ГАМП») отмечается у 7,6 % женщин, а ГАМП в сочетании сургентным недержанием мочи — у 9,3 % [1]. На данный момент распространённость ГАМП в мире растёт с каждым годом в связи с увеличением числа пожилых людей: в 2008 г. заболевание наблюдалось у 11 % пациентов, а в 2019 г. по прогнозам их число увеличится до 20 %, или 546 млн человек [1].

Распространённость гиперактивного мочевого пузыря в России неизвестна, но считается сопоставимой с таковой в европейских странах [1]. Согласно данным эпидемиологического исследования [2], распространённость недержания мочи у пациентов в возрасте старше 60 лет составляет 10,4 % среди мужчин и 19,3 % среди женщин и увеличивается с возрастом. Наибольшее число больных с ГАМП отмечено в возрасте старше 40 лет. У мужчин старше 60 лет чётко прослеживается тенденция к увеличению заболеваемости, а у женщин, напротив, — к снижению. Таким образом, ГАМП достаточно распространённый клинический синдром, встречающийся в различных возрастных группах и приводящий к физической и социальной дезадаптации.

Согласно отечественным и европейским клиническим рекомендациям по лечению недержания мочи (2020) медикаментозное лечение гиперактивного мочевого пузыря основано на применении М-холиноблокаторов и агонистов бета3-адренорецепторов (бета3-адреномиметиков). Однако в ряде случаев добиться необходимого эффекта при их применении не удаётся. Так, согласно данным опроса пациентов [3], 25 % пациентов с урологическими симптомами страдают от ургентных позывов к мочеиспусканию, причём за медицинской помощью по этому поводу обращаются только 2/3 из них. Только 30,2 % пациентов удовлетворены результатами терапии антимускариновыми препаратами. Согласно клиническим рекомендациям [1], в этом случае пациентам возможно назначение терапии с применением инъекций ботулинического токсина типа А либо агонистов бета3-адренорецепторов из которых в настоящее время в РФ доступен только препарат мирабегрон.

Мирабегрон — мощный селективный агонист бета3-адренорецепторов. Он улучшает резервуарную функцию мочевого пузыря за счёт стимуляции бета3-адренорецепторов, расположенных в его стенке. В исследованиях продемонстрирована эффективность мирабегрона как у пациентов, ранее получавших М-холиноблокаторы для лечения гиперактивного мочевого пузыря, так и у пациентов без анамнеза предыдущей терапии М-холиноблокаторами. Мирабегрон также был эффективен у пациентов с гиперактивным мочевым пузырём, которые прекратили лечение М-холиноблокаторами из-за отсутствия эффекта [4]. В ходе 12-недельного исследования у мужчин с симптомами со стороны нижних мочевых путей и инфравезикальной обструкцией продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость мирабегрона в дозах 50 и 100 мг один раз в сутки, а также отсутствие влияния мирабегрона на цистометрические показатели [4].

Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс включён в перечень ЖНВЛП, тогда как препарат мирабегрон — нет. Включение препаратов в перечень ЖНВЛП значительно увеличивает их доступность для применения, однако в условиях ограниченности бюджетов системы здравоохранения необходимо оценить экономическую целесообразность применения препарата мирабегрон для лечения гиперактивного мочевого пузыря в условиях системы здравоохранения РФ [5, 6, 7]. Исходя из этого, целью проводимого анализа была оценка клинико-экономической эффективности и влияния на бюджет при применении препарата мирабегрон при лечении гиперактивного мочевого пузыря в условиях системы здравоохранения России.

Материалы и методы

Сравниваемые лекарственные препараты предназначены для симптоматического лечения недержания мочи, учащённого мочеиспускания и/или ургентных позывов к мочеиспусканию, которые присутствуют у взрослых пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря (ГМП).

Представленный фармакоэкономический анализ проводится ретроспективно по опубликованным данным клинических исследований. В качестве критериев эффективности были выбраны твёрдые конечные точки, используемые в РКИ при исследовании подходов к терапии гиперактивного мочевого пузыря:

- число эпизодов недержания мочи (снижение на 100 и/или ≥ 50 % от исходного уровня;
- частота позывов к мочеиспусканию;
- частота мочеиспусканий.

В результате литературного поиска был отобран систематический обзор и сетевой метанализ *Drake MJ et al* (2017) [9] в котором проводилось сравнение эффективности ботулинического токсина типа А, мирабегрона и М-холинолитиков у взрослых пациентов с идиопатической гиперактивностью мочевого пузыря. Цитируемый метанализ включал 56 РКИ. Через 12 недель терапии все методы лечения были эффективнее плацебо. Пациенты, получавшие ботулинический токсин типа А (100 ЕД), имели в среднем, наибольшее сокращение числа эпизодов недержания мочи, позывов к мочеиспусканию и частоты мочеиспусканий, а также наиболее высокие шансы достижения снижения на 100 и ≥ 50 % от исходного уровня числа эпизодов недержания мочи в день. Таким образом, в качестве терапии сравнения для препарата мирабегрон при лечении гиперактивного мочевого пузыря был выбран метод внутриметрического введения ботулинического токсина типа А.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям по лечению недержания мочи (2020) [1], рекомендуется лечение ботулиническим токсином типа А, имеющим зарегистрированные показания, путём внутриметрического введения в дозе 100 ЕД в случае, когда медикаментозное лечение неэффективно или вызывает серьёзные побочные эффекты. Инъекции ботулинического токсина в дозе, превышающей 100 ЕД, сопровождаются повышением частоты необходимости выполнения периодической катетеризации мочевого пузыря. Повторные инъекции выполняются не ранее, чем через 3 месяца. Применение дозы препарата, превышающей 100 ЕД, не приводит к дальнейшему повышению качества жизни больных, страдающих идиопатической гиперактивностью мочевого пузыря. Применение ботулинического токсина ассоциировано с возрастанием потребности в катетеризации мочевого пузыря (в том числе самокатетеризации). В свою очередь выполнение периодической самостоятельной катетеризации мочевого пузыря повышает риск развития мочевой инфекции [1].

В России в настоящее время зарегистрировано несколько препаратов ботулинического токсина типа А, однако показания к применению при гиперактивном мочевом пузыре прописаны в инструкции только для препаратов Ботокс® и Лантокс® [10, 11]. При этом, согласно инструкции, доза препарата Лантокс® на введение составляет 200—300 ЕД на введение, что противоречит клиническим рекомендациям (см. выше) [1]. Кроме того, результаты по эффективности были получены при анализе работ, в которых ботулинический токсин типа А применялся в разовой дозе 100 ЕД. Единственный препарат боту-

линического токсина типа А, удовлетворяющий всем требованиям сравнения [5, 6, 7], зарегистрированный в РФ — Ботокс® (Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс) [11]. Этот препарат использовали в качестве препарата сравнения.

В качестве целевой популяции были выбраны пациенты с гиперактивным мочевым пузырём с неэффективностью или непереносимостью М-холинолитиков. Выше было указано, что порядка 25 % пациентов с урологическими симптомами страдают от urgentных позывов к мочеиспусканию [3], причём за медицинской помощью по этому поводу обращаются только 2/3 из них и только 44 % получают М-холиноблокаторы. Среди них 41,4 % прекратили лечение, а 28,4 % продолжили применение препаратов, однако были не удовлетворены результатами лечения и только 30,2 % пациентов продолжили терапию антимускариновыми препаратами и были удовлетворены результатами терапии. Распространённость гиперактивного мочевого пузыря в России неизвестна, но считается сопоставимой с таковой в европейских странах [1]. Распространённость недержания мочи у пациентов в возрасте старше 60 лет составляет 10,4 % среди мужчин и 19,3 % среди женщин и увеличивается с возрастом [2]. Распространённость заболевания в популяции более молодых пациентов неизвестна. Исходя из этого расчёт размера популяции проводили исходя из численности мужского и женского населения старше 60 лет, распространённости симптомов недержания мочи, а также данных по частоте назначения М-холинолитиков и частоте неэффективного ответа на них, приведённых выше.

При расчёте затрат учитывались только прямые медицинские затраты, ассоциированные с применением сравниваемых препаратов для лечения гиперактивного мочевого пузыря, в том числе: лекарственные затраты, затраты на введение, затраты на лечение осложнений. При проведении клинико-экономического анализа и анализа влияния на бюджет использовали одни и те же компоненты прямых затрат.

Введение ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса должен осуществлять только врач, имеющий опыт диагностики и лечения дисфункций мочевого пузыря (например, уролог или урогинеколог). Таким образом, применение препарата должно осуществляться в условиях лечебно-профилактического учреждения, что требует затрат на пребывание в нём. Применение перорального препарата мирабегрон не требует дополнительных затрат. Учитывали также затраты на лечение инфекций мочевыводящих путей и задержки мочи, требующей катетеризации. При этом, поскольку в инструкции по применению препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс указана возможность проведения пациентом самокатетеризации после обучения, было сделано допущение, что пациенты получают медицинскую услугу согласно КСГ

однократно при первом обращении и дальнейшую катетеризацию будут проводить самостоятельно. Нужно отметить, что при применении мирабегрона задержка мочи не развивается и потребность в катетеризации отсутствует.

Таким образом прямые затраты на лечение гиперактивного мочевого пузыря складывались из:

- непосредственно лекарственных затрат на применение лекарственных препаратов;
- затрат на введение препарата согласно КСГ ds30.001 (только для ботулинического токсина типа А);
- затрат на лечение инфекций мочевыводящих путей согласно КСГ ds12.006;
- затрат на установку катетера в результате удержания мочи на фоне терапии ботулиническим токсином типа А согласно КСГ ds30.005.

Частоту развития инфекций мочевыводящих путей оценивали согласно данным метаанализа *López Ramos H et al* (2017) [12]. Согласно этим данным суммарно в работах *Flynn MK et al* (2009) [13], *Dmochowski R et al* (2010) [14], *Denys P et al* (2011) [15], *Dowson C et al* (2011) [16], *Chapple C et al* (2013) [17] и *Nitti VW et al* (2013) [18] внутривезикулярное введение ботулинического токсина получали 639 пациентов, среди которых было выявлено 125 случаев инфекций мочевыводящих путей, что составляет 19 %. Это значение использовали в качестве частоты развития инфекций мочевыводящих путей при проведении расчётов. Потребность в катетеризациях определяли сходным образом, используя в качестве исходных данных метаанализ *Cui Y et al* (2013) [19]. Согласно приведённым в нем данным катетеризация по причине удержания мочи потребовалась суммарно 82 пациентам из 521, что составляет 15,7 %.

Вероятность развития инфекций мочевыводящих путей при применении мирабегрона значительно меньше, чем в случае препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс. Так, согласно данным метаанализа *Lozano-Ortega G et al* (2019) [20], OR этого осложнения при применении ботулинического токсина типа А в сравнении с применением мирабегрона составляет 2,97 (95 % ДИ 0,87;10,21).

Вероятность развития инфекций мочевыводящих путей при применении препарата мирабегрон рассчитывали с использованием указанного значения OR по формулам, описанным ниже.

$$Odd_{BT} = P_{BTinf} / (1 - P_{BTinf}) \quad (1);$$

$$OR_{BT} = Odd_{BT} / Odd_M \rightarrow Odd_M = Odd_{BT} / OR_{BT} \quad (2);$$

$$P_{Minf} = Odd_M / (1 + Odd_M) \quad (3),$$

где: Odd_{BT} — шанс развития инфекции при применении ботулинического токсина;

Odd_M — шанс развития инфекции при применении мирабегрона;

P_{BTinf} — частота развития инфекции (вероятность) при применении ботулинического токсина;

P_{Minf} — частота развития инфекции (вероятность) при применении мирабегрона;

OR_{BT} — отношение шансов развития инфекции при применении ботулинического токсина в сравнении с применением мирабегрона.

Расчёт средней стоимости законченного случая госпитализации, включённого в КСГ, в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в системе ОМС, рассчитывали по следующей формуле:

$$Cost(Th)_i = Cost(Th)_n \times K \times R \quad (4),$$

где: $Cost(Th)_i$ — средняя стоимость законченного случая госпитализации, включённого в КСГ, в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь за счёт средств ОМС;

$Cost(Th)_n$ — средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь за счёт средств ОМС (базовая ставка);

K — поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки (средняя стоимость законченного случая лечения, включённого в КСГ) от норматива финансовых затрат, установленного ППГ. Для лечения в условиях дневного стационара — 0,6;

R — коэффициент затратоёмкости в зависимости от КСГ, к которой отнесён данный случай госпитализации.

Размер базовой ставки для дневного стационара, коэффициенты затратоёмкости для КСГ, использованных в расчётах, а также стоимость законченного случая приведены в табл. 1

В качестве источника цен использовали данные государственного реестра предельных отпускных цен [22] и данные от компании производителя (табл. 2). При расчётах использовали цены с 10 % налогом на добавленную стоимость (НДС).

Эффективность сравниваемых препаратов сопоставляли по результатам систематического обзора и сетевого метаанализа *Drake MJ et al* (2017) [9], сетевого метаанализа *Lozano-Ortega G et al* (2019) [20] и непрямого сравнения *Freemantle N et al* (2016) [24]. Во всех трёх работах указано, что применение ботулинического токсина типа А при лечении гиперактивного мочевого пузыря в отношении выделенных критериев клинической эффективности было более эффективным в сравнении с применением мирабе-

Таблица 1

Клинико-статистические группы, использованные при проведении расчётов [21]

Table 1

Clinical and statistical groups used in the calculations [21]

Номер КСГ	Название КСГ	Коэффициент затрато-емкости	Затраты на законченный случай	
			Базовые, руб.	С учётом поправочного коэффициента, руб.
—	Базовая ставка — затраты на 1 случай лечения в условиях дневных стационаров за счёт средств обязательного медицинского страхования	—	22 261,50	
ds12.006	Инфекционные и паразитарные болезни, взрослые	1,16	25 823,34	15 494,00
ds30.001	Болезни, врождённые аномалии, повреждения мочевой системы и мужских половых органов	0,8	17 809,20	10 685,52
ds30.005	Операции на почке и мочевыделительной системе, взрослые (уровень 2)	2,04	45 413,46	27 248,08

Таблица 2

Стоимость сравниваемых лекарственных средств

Table 2

The cost of compared drugs

МНН	ТН	Упаковка	Стоимость упаковки без НДС, руб.	Стоимость упаковки с НДС, руб.	Режим применения
Мирабегрон	Бетмига	Таблетки 50 мг, №30	1 736,00	1 909,60	50 мг/сут, ежедневно, длительно
		Таблетки 50 мг, №10	581,00	639,10	
Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс	Ботокс	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 100 ЕД, №1	10 347,6	11 382,36	100 ед на введение, каждые 4 месяца

грона. При этом применение мирабегрона было связано с более низким риском инфекций мочевыводящих путей.

Согласно требованиям постановления правительства РФ № 871 [5, 6] в редакции от 03.12.2020 г. [7] при выборе метода клинико-экономического анализа ключевым моментом является сравнение клинической эффективности сравниваемых режимов терапии, а выбор метода зависит от соотношения стоимости и эффективности сравниваемых препаратов. В случае, когда рассматриваемый препарат менее эффективен в сравнении с препаратом сравнения, проводится сопоставление прямых затрат, ассоциированных с применением препаратов сравнения.

Продолжительность клинических исследований, включённых в метаанализы и не прямое сравнение, использованные при сопоставлении эффективности сравниваемых препаратов [9, 20, 24] варьировала от 12 недель до 12 месяцев. Исходя из этого горизонт исследования для клинико-экономического анализа составил 52 недели (1 год).

Частоту применения процедур введения препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс определяли исходя из клинических реко-

мендаций [1] и данных инструкции по медицинскому применению препарата [11]. Согласно этим данным, повторное введение препарата можно осуществлять с интервалом 3 месяца. Средняя продолжительность клинического эффекта согласно данным инструкции по применению составляет 166 дней, или 23,7 недель. В то же время согласно методическим рекомендациям средняя периодичность применения препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс в клинической практике составляет 4—8 месяцев [23]. Исходя из этого, в базовом сценарии клинико-экономического анализа при оценке затрат было принято допущение, что лечение препаратом ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс будет проводиться один раз в 4 месяца, т. е. пациент получит 3 введения в течение 1 года. В рамках анализа чувствительности оценили изменение затрат при уменьшении частоты введения препарата до 2 раз в год (1 введение каждые 6 месяцев). При анализе влияния на бюджет использовали только одну частоту введения препарата — 1 раз в 3 месяца.

Горизонт исследования для клинико-экономического анализа составил 1 год, для анализа влияния на бюджет — 3 года (что соответствует периоду бюджетного планирования).

В базовом сценарии анализа влияния на бюджет было принято, что препарат мирабегрон будет применяться с первого года у 100 % пациентов. В рамках анализа чувствительности оценили изменение нагрузки на бюджет при постепенном увеличении доли пациентов, получающих мирабегрон по 33 % в год.

Расчёт разницы затрат, ассоциированных с применением сравниваемых препаратов при гиперактивном мочевом пузыре, проводили путём осуществления вычитания из значения суммарных затрат на лекарственное лечение целевой популяции пациентов при включении рассматриваемого препарата мирабегрон в перечень ЖНВЛП значения суммарных затрат на лекарственное лечение пациентов в текущей практике (получают только Ботулинический токсин типа А). Отрицательное значение свидетельствует о снижении нагрузки на бюджет, положительное — о её увеличении.

Анализ чувствительности проводили в отношении нескольких параметров. Помимо указанных выше, проводили анализ чувствительности при изменении цен на сравниваемые препараты в диапазоне -50 %... +50 % с шагом 10 %. Для анализа влияния на бюджет оценивали также изменение размера популяции.

Результаты

Частота возникновения инфекций мочевыводящих путей и задержки мочи с катетеризацией среди пациентов, получающих ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс была приведена выше, для пациентов, получавших мирабегрон, эти значения рассчитывали как описано в разделе материалы и методы (табл. 3).

Затраты на применение сравниваемых препаратов рассчитывали с учётом частоты осложнений при частоте введения препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс 3 раза в год. В табл. 4 приведены результаты, рассчитанные на 1 пациента за период 1 год.

Как видно из приведённых данных, средневзвешенные прямые затраты, ассоциированные с применением мирабегрона, на 66,75 % ниже, чем при применении препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс. Анализ чувствительности в отношении многократного изменения цен на сравниваемые препараты показал, что в диапазоне изменений от -50 до +50 % применение мирабегрона остаётся менее затратным, при этом снижение средневзвешенных затрат изменяется в диапазоне от -85,9 до -36,0 %. Это свидетельствует об устойчивости полученных результатов в отношении изменения стоимости препаратов.

Как упоминалось выше, в базовом сценарии расчёт затрат проводился исходя из того, что пациенты получают инъекции препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс 3 раза в

год. Поскольку стоимость препарата и введения при этом составляют значительную часть суммарных средневзвешенных затрат, рассчитывали изменение прямых затрат при уменьшении объёма терапии препаратом ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс до 2 инъекций в год (табл. 5).

Как видно из приведённых данных, даже при снижении объёма терапии препаратом ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс в 1,5 раза до 2 введений в год прямые затраты при лечении мирабегроном остаются ниже затрат, ассоциированных с применением препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс более чем в 2 раза — на 52,46 %.

Размер целевой популяции рассчитывали, как указано в разделе «Материалы и методы». Результаты расчётов приведены в табл. 6.

Из приведённых данных видно, что размер популяции пациентов, которым требуется применение сравниваемых режимов терапии в РФ может составить 144 359 человек. Анализ влияния на бюджет рассчитывали при допущении, что летальность ежегодно составит 4,0 %, а прирост новых пациентов — 3,2 % (по [25]) в сравнении с предыдущим годом. Дисконтирование не учитывалось. Результаты анализа влияния на бюджет приведены в табл. 7. Изменение нагрузки на бюджет в 1-й год и суммарно за 3 года приведены в табл. 8.

Как видно из приведённых данных, при замене препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс на мирабегрон у 100 % пациентов с 1-го года снижение нагрузки на бюджет составит 66,8 %.

Анализ чувствительности для анализа влияния на бюджет проводили как описано выше. Поскольку при клинико-экономическом анализе и анализе влияния на бюджет учитывались одинаковые компоненты затрат, анализ чувствительности в отношении изменения цен на сравниваемые препараты имеет такие же результаты, что и приведённые выше. В табл. 9 приведены результаты анализа чувствительности при одновременном изменении размера целевой популяции и доли пациентов, обеспечиваемых мирабегроном вместо инъекций препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс. Результаты ещё одного анализа чувствительности приведены в табл. 10 и 11. В табл. 10 представлено влияние на бюджет при постепенной замене текущей практики применения препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс на рассматриваемую практику применения препарата мирабегрон у 33,3 % пациентов в год. В табл. 11 — разница затрат в 1 год и суммарно за 3 года.

Анализ чувствительности показал, что результаты анализа влияния на бюджет устойчивы к изменению входящих параметров в широком диапазоне.

Таблица 3

Скорректированные значения критерия эффективности (частоты обострений) для сравниваемых препаратов

Table 3

Adjusted values of the criterion of effectiveness (frequency of exacerbations) for the compared drugs

Осложнение	Частота развития	
	Текущий режим терапии (ботулинический токсин типа А)	Рассматриваемый режим терапии (мирабегрон)
Инфекции мочевыводящих путей	19,0 %	7,32 %
Лечение задержки мочи с катетеризацией	15,7 %	—

Таблица 4

Прямые средневзвешенные затраты на применение сравниваемых технологий
из расчёта на 1 пациента для периода 1 год

Table 4

Direct weighted average costs of using compared technologies per patient for a 1 year

Компонент затрат	Текущая практика (ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс)	Рассматриваемая практика (мирабегрон)
Лекарственные затраты, руб.	34 147,08	23 279,7
Введение препарата, руб.	32 056,56	0
Лечение инфекций мочевыводящих путей, руб.	2 943,86	1 134,13
Лечение задержки мочи (катетеризация), руб.	4 277,95	0
Суммарно, руб.	73 425,45	24 413,83
Разница при применении рассматриваемой практики вместо текущей, руб.	-49 011,62	
Разница при применении рассматриваемой практики вместо текущей, %	-66,75 %	

Таблица 5

Средневзвешенные прямые затраты на применение сравниваемых технологий для периода 1 год при 2 введениях
препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс в год

Table 5

Weighted average direct costs of using compared technologies for a period of 1 year with 2 injections of the botulinum toxin type A-hemagglutinin complex preparation per year

Компонент затрат	Текущая практика (ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс)	Рассматриваемая практика (мирабегрон)
Лекарственные затраты, руб.	22 764,72	23 279,7
Введение препарата, руб.	21 371,04	0
Лечение инфекций мочевыводящих путей, руб.	2 943,86	1 134,13
Лечение задержки мочи (катетеризация), руб.	4 277,95	0
Суммарно, руб.	51 357,57	24 413,83
Разница при применении рассматриваемой практики вместо текущей, руб.	-26 943,74	
Разница при применении рассматриваемой практики вместо текущей, %	-52,46 %	

Таблица 6

Расчёт размера целевой популяции

Table 6

Calculating the size of the target population

Показатель	Значение	
Численность мужчин в РФ старше 60	17 715 240	
Численность женщин в РФ старше 60	15 090 760	
Летальность за год	4,0 %	1 300 000
Распространённость гиперактивного мочевого пузыря среди мужчин старше 60 лет	10,4 %	1 842 385
Распространённость гиперактивного мочевого пузыря среди женщин старше 60 лет	19,3 %	2 912 517
Процент пациентов с urgenными мочеиспусканиями	25,0 %	1 188 726
Процент пациентов, обращающихся за помощью	66,7 %	792 484
Процент пациентов, получающие антагонисты мускариновых рецепторов	44,0 %	348 693
Процент пациентов, прекративших приём антагонистов мускариновых рецепторов из-за неэффективности	41,4 %	144 359

Таблица 7

Анализ влияния на бюджет для 3-летнего горизонта

Table 7

Budget impact analysis for a 3-year horizon

Период	Текущая практика (ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс)			Рассматриваемая практика (мирабегрон)		
	лекарственные затраты, млн руб.	нелекарственные затраты, млн руб.	суммарно, млн руб.	лекарственные затраты, млн руб.	нелекарственные затраты, млн руб.	суммарно, млн руб.
Год 1	4 929,4	5 670,2	10 599,6	3 360,6	163,7	3 524,4
Год 2	4 891,8	5 626,9	10 518,8	3 335,0	162,5	3 497,5
Год 3	4 854,5	5 584,0	10 438,5	3 309,6	161,2	3 470,8
Суммарно за 3 года	14 675,8	16 881,1	31 556,9	10 005,2	487,4	10 492,6

Таблица 8

Изменение нагрузки на бюджет при применении мирабегрона вместо препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс

Table 8

Change in the burden on the budget when using mirabegron instead of the botulinum toxin type A-hemagglutinin complex

Период	Текущая практика (ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс)	Рассматриваемая практика (мирабегрон)	Изменение нагрузки на бюджет при применении мирабегрона вместо ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса	
			млн руб.	проценты
Первый год	10 599,6	3 524,4	-7 075,3	-66,8
Суммарно за 3 года	31 556,9	10 492,6	-21 064,3	-66,8

Таблица 9

Изменение нагрузки на бюджет при изменении общего размера популяции и доли пациентов, обеспечиваемых мирабегроном, млн руб.

Table 9

Change in the burden on the budget with a change in the total size of the population and the proportion of patients provided by mirabegron, million rubles

Изменение размера популяции	Доля пациентов, получающих мирабегрон					
	0 %	20 %	40 %	60 %	80 %	100 %
50 %	47 335,4	41 016,1	34 696,8	28 377,5	22 058,2	15 738,9
40 %	44 179,7	38 281,7	32 383,7	26 485,7	20 587,7	14 689,7
30 %	41 024,0	35 547,3	30 070,6	24 593,9	19 117,1	13 640,4
20 %	37 868,3	32 812,9	27 757,5	22 702,0	17 646,6	12 591,1
10 %	34 712,6	30 078,5	25 444,3	20 810,2	16 176,0	11 541,9
0 %	31 556,9	27 344,1	23 131,2	18 918,3	14 705,5	10 492,6
-10 %	28 401,2	24 609,7	20 818,1	17 026,5	13 234,9	9 443,4
-20 %	25 245,5	21 875,3	18 505,0	15 134,7	11 764,4	8 394,1
-30 %	22 089,9	19 140,9	16 191,8	13 242,8	10 293,8	7 344,8
-40 %	18 934,2	16 406,4	13 878,7	11 351,0	8 823,3	6 295,6
-50 %	15 778,5	13 672,0	11 565,6	9 459,2	7 352,7	5 246,3
Изменение нагрузки на бюджет в сравнении с текущим режимом	0,0 %	-13,4 %	-26,7 %	-40,1 %	-53,4 %	-66,8 %

Таблица 10

Анализ влияния на бюджет для 3-летнего горизонта при постепенном обеспечении пациентов препаратом мирабегрон по 33,3 % в год

Table 10

Analysis of the impact on the budget for a 3-year horizon with the gradual provision of patients with mirabegron at 33.3 % per year

Период	Текущая практика (ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс)			Рассматриваемая практика (постепенная замена на мирабегрон)		
	лекарственные затраты, млн руб.	нелекарственные затраты, млн руб.	суммарно, млн руб.	лекарственные затраты, млн руб.	нелекарственные затраты, млн руб.	суммарно, млн руб.
Год 1	4 929,4	5 670,2	10 599,6	4 406,5	3 834,7	8 241,2
Год 2	4 891,8	5 626,9	10 518,8	3 853,9	1 984,0	5 837,9
Год 3	4 854,5	5 584,0	10 438,5	3 309,6	161,2	3 470,8
Суммарно за 3 года	14 675,8	16 881,1	31 556,9	11 570,0	5 979,9	17 549,9

Таблица 11

Изменение нагрузки на бюджет при постепенном обеспечении пациентов препаратом мирабегрон по 33,3 % в год

Table 11

Change in the burden on the budget with the gradual provision of patients with mirabegron by 33.3 % per year

Период	Текущая практика (ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс)	Рассматриваемая практика (постепенная замена на мирабегрон)	Изменение нагрузки на бюджет при постепенной замене применения препарата ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс на мирабегрон	
			млн руб.	проценты
Первый год	10 599,6	8 241,2	-2 358,4	-22,3
Суммарно за 3 года	31 556,9	17 549,9	-14 007,0	-44,4

Заключение

Проведённый фармакоэкономический анализ показал, что применение мирабегрона при лечении гиперактивного мочевого пузыря требует значительно меньших затрат в сравнении с использованием внутридетрузорного введения ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса — на 66,8 % (или на 49 011,62 руб. из расчёта на 1 пациента в год). Суммарное снижение нагрузки на бюджет для целевой популяции 144 359 человек составит 21,1 млрд руб. (-66,8 %) при 100 % замене на мирабегрон с первого года и 14,0 млрд руб. (или 44,4 %) при постепенной замене ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса на мирабегрон по 33 % в год. Применение лекарственного средства мирабегрон при лечении пациентов с гиперактивным мочевым пузырем является фармакоэкономически

обоснованным. Включение препарата мирабегрон в перечни лекарственных средств, затраты на которые подлежат государственному возмещению, является целесообразным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование выполнено при поддержке компании АО «Астеллас Фарма». Компания не участвовала в разработке модели, выборе методов фармакоэкономического анализа, анализе данных или интерпретации результатов.

Участие авторов. Дьяков И.Н. — литературный поиск, анализ, расчёты, написание статьи, концепция исследования, редактирование статьи; Касян Г.Р. — написание и редактирование статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

к. б. н., Генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва, Россия; зав. лабораторией ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

Касян Геворг Рудикович

ORCID ID: 0000-0001-7919-2217

SPIN-код: 6235-5990

д. м. н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия; Врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ», Москва, Россия

Dyakov Ilya N.

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN code: 1854-0958

Cand. Sci. Biology, General Director of Non-profit organization "Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems", Moscow, Russia; Head of the Laboratory of I. Mechnikov NIIVS, Moscow, Russia

Kasyan Gevorg R.

ORCID ID: 0000-0001-7919-2217

SPIN code: 6235-5990

Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Urology FSBEI HE A.I. Evdokimova MSMSU MOH Russia, Moscow, Russia; Urologist State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow « S. I. Spasokukotsky City Clinical Hospital of the Department of Healthcare of the City of Moscow», Moscow, Russia

Литература / References

1. Клинические рекомендации «Недержание мочи». Министерство здравоохранения РФ. Российское общество урологов. Москва, 2020. [Klinicheskie rekomendacii «Nederzhanie mochi». Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Society of Urologists. Moscow, 2020. (In Russ).]
2. Hunskaar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int.* 2004 Feb;93(3):324-30. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2003.04609.x
3. Коршунова Е.С. Новое слово в лечении больных гиперактивным мочевым пузырем. Мирабегрон: прошлое, настоящее, будущее // *Урология*. 2018;(5):170-174. [Korshunova ES. New approach to the treatment of patients with overactive bladder. Mirabegron: past, present and future. *Urologiia*. 2018;(5):170-174. (In Russ).] DOI: 10.18565/urology.2018.5.170-174
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Бетмига (mirabegron) (In Russ).] Доступно по: <https://clck.ru/TsNwu> Ссылка активна на 23.03.2021.

5. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 28.08.2014 N 871 (ed. of 20.11.2018) «Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechnoj lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi». (In Russ).]
6. Постановление Правительства РФ от 29 октября 2018 г. № 1283 «О внесении изменений в правила формирования Перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Москва [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1283 of October 29, 2018 «O vnesenii izmenenij v pravila formirovaniya Perechnoj lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i

minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobhodimyy dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi». Moscow. (In Russ.)]

7. Постановление Правительства РФ от 3 декабря 2020 г. № 2021 «О внесении изменений в правила формирования Перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Москва [Decree of the Government of the Russian Federation No. 2021 of December 3, 2020 «O vnesenii izmenenij v pravila formirovaniya Perechnej lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobhodimyy dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi». Moscow. (In Russ.)]

8. Wesnes KA et al. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single doses of solifenacin 10 mg. *Expert Opin Drug Saf.* 2009 Nov;8(6):615-26. DOI: 10.1517/14740330903260790

9. Drake MJ, Nitti VW, Ginsberg DA, Brucker BM, Hepp Z, McCool R, Glanville JM, Fleetwood K, James D, Chapple CR. Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *BJU Int.* 2017 Nov;120(5):611-622. DOI: 10.1111/bju.13945

10. Инструкция по медицинскому применению препарата Лантокс [Instructions for the medical use of the drug Lantox. (In Russ.)] Доступно по: <https://clck.ru/TsPey> Ссылка активна на 23.03.2021

11. Инструкция по медицинскому применению препарата Ботокс [Instructions for the medical use of Botox (In Russ.)] Доступно по: <https://clck.ru/TscH7> Ссылка активна на 23.03.2021

12. López Ramos H, Torres Castellanos L, Ponce Esparza I, Jaramillo A, Rodríguez A, Moreno Bencardino C. Management of Overactive Bladder With OnabotulinumtoxinA: Systematic Review and Meta-analysis. *Urology.* 2017 Feb;100:53-58. DOI: 10.1016/j.urology.2016.10.026

13. Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M, et al. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol.* 2009 Jun; 181(6): 2608-15. DOI: 10.1016/j.juro.2009.01.117

14. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, Daniell G, Zhou J, Haag-Molkenteller C. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol.* 2010 Dec;184(6):2416-22. DOI: 10.1016/j.juro.2010.08.021

15. Denys P, Le Normand L, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P, Hermieu JF, Amarengo G, Karsenty G, Saussine C, Barbot F; VESITOX study group in France. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol.* 2012 Mar;61(3):520-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.10.028.

16. Dowson C, Sahai A, Watkins J, Dasgupta P, Khan MS. The safety and efficacy of botulinum toxin-A in the management of bladder oversensitivity: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2011

Jun;65(6):698-704. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02663.x

17. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, Thompson C, Zhou J, Haag-Molkenteller C. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2013 Aug;64(2):249-56. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.04.001

18. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X, Haag-Molkenteller C; EMBARK Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol.* 2013 Jun;189(6):2186-93. doi: 10.1016/j.juro.2012.12.022

19. Cui Y, Wang L, Liu L, Zeng F, Niu J, Qi L, Chen H. Botulinum toxin-A injections for idiopathic overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int.* 2013;91(4):429-38. DOI: 10.1159/000351037

20. Lozano-Ortega G, Walker D, Rogula B, Deighton A, Johnston K, Hawkins N, Dmochowski R. The Relative Efficacy and Safety of Mirabegron and OnabotulinumtoxinA in Patients With Overactive Bladder who Have Previously Been Managed With an Antimuscarinic: A Network Meta-analysis. *Urology.* 2019 May;127:1-8. DOI: 10.1016/j.urology.2019.02.005

21. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов. Постановление правительства РФ от 28.12.2020 г. №2299. Москва, 2020. [On the Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023. Decree of the Government of the Russian Federation No. 2299 of 28.12.2020. Moscow, 2020. (In Russ.)]

22. Государственный реестр предельных отпускных цен. [State Register of maximum selling prices. (In Russ.)] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> Ссылка активна на 23.03.2021

23. Касян Г.Р., Куприянов Ю.А., Ходырева Л.А., Дударева А.А. Синдром гиперактивного мочевого пузыря в клинической практике врача-уролога. Методические рекомендации № 13. Москва, 2019. [Kasyan GR, Kupriyanov YuA, Khodyreva LA, Dudareva AA. Cindrom giperaktivnogo mochevogo puzyrya v klinicheskoy praktike vracha-urologa. Metodicheskie rekomendacii № 13. Moscow, 2019 (In Russ.)]

24. Freemantle N, Ginsberg DA, McCool R, Fleetwood K, Arber M, Khalaf K, Loveman C, Ni Q, Glanville J. Comparative assessment of onabotulinumtoxinA and mirabegron for overactive bladder: an indirect treatment comparison. *BMJ Open.* 2016 Feb 23;6(2):e009122. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009122

25. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 гг. // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2015;(2):4-12. [Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV, Moskaleva NG, Solntseva TV, Komarova VA. Analysis of uronephrological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003-2013. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2015;(2):4-12. (In Russ.)]