

# Экономическое бремя болезни Помпе с поздним началом в Российской Федерации

Колбин А.С.<sup>1</sup>, Вилюм И.А.<sup>1</sup>, Балыкина Ю.Е.<sup>2</sup>, Проскурин М.А.<sup>2</sup>, Карпов О.И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> — Санкт-Петербургский Государственный университет, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> — АО «Санофи Россия», Москва

**Резюме:** Болезнь Помпе (БП) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся при отсутствии эффективной ферментзаместительной терапии (ФЗТ) прогрессирующей мышечной слабостью, сердечно-лёгочной недостаточностью и другими жизнеугрожающими симптомами. Лечение БП представляется затратным, однако данных об экономическом бремени заболевания в Российской Федерации нет.

Осуществлён анализ прямых (стоимость ФЗТ, лабораторных и инструментальных методов исследования, стоимость изделий медицинского назначения и др.) и непрямых (недополученный доход пациента в связи с временной нетрудоспособностью или родителя по уходу за ребенком, выплаты по инвалидности, недополучение внутреннего валового продукта и т. п.) расходов при БП с поздним началом. В случае манифестации БП в детском возрасте прямые медицинские затраты были на 11,4%, а непрямые немедицинские — почти на 40% ниже в случае применения алглюкозидазы альфа в сравнении со стандартной симптоматической терапией (ССТ) при горизонте моделирования в 1 год. В случае манифестации БП во взрослом возрасте стратегия применения алглюкозидазы альфа высокоэффективна, но более затратна — 44,1 млн руб./пациент — в сравнении со стандартной терапией. При этом расходы на купирование осложнений БП были меньше наполовину таковых при стандарте. Основные составляющие затрат в группе алглюкозидазы альфа — расходы на препарат, в то время как для пациентов, получающих ССТ, издержки вследствие развития терминальной стадии и последующей гибели больного, затраты на коррекцию осложнений заболевания. Патогенетическая терапия может быть расширена до 16,4% за счёт ресурсосберегающих последствий применения алглюкозидазы альфа. С учётом рассчитанного социально-экономического бремени БП представляется целесообразным перевод финансирования её лечения на федеральный уровень.

**Ключевые слова:** болезнь Помпе; социально-экономическое бремя; алглюкозидаза альфа

**Для цитирования:**

Колбин А.С., Вилюм И.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Карпов О.И. Экономическое бремя болезни Помпе с поздним началом в Российской Федерации // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №4. — С.33—43. DOI: 10.24411/25880519-2018-10057.

## Social-economic burden of Pompe disease with late onset in the Russian Federation

Kolbin A.S.<sup>1</sup>, Vilyum I.A.<sup>1</sup>, Balikina Yu.E.<sup>2</sup>, Proskurin M.A.<sup>2</sup>, Karpov O.I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — First Saint-Petersburg State Pavlov Medical University, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> — Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

<sup>3</sup> — JSC «Sanofi Russia», Moscow

**Abstract.** Pompe disease (PD) — a rare disease with progressive muscles weakness, cardiac and pulmonary insufficiency and others vital life-threatening symptoms without enzyme replacement therapy (ERT). Treatment of PD is very expensive and data about social-economic burden of PD in the Russian Federation is absent yet. Analysis of direct costs (cost of ERT, laboratory and others tests, cost of medical devisees etc.) and non-direct costs (personal income losses due to temporary or permanent disability or necessity of care for a sick child, GDP losses etc.) have been calculated for PD with late onset. Direct medical cost in case of alglucosidase alfa use was less on 11.4% vs standard therapy for PD onset in childhood as well as non-direct non-medical cost on above 40% less for one year horizon of modelling. Alglucosidase alfa has high efficacy for PD treatment for patients with late onset treatment in adult age, but more costly vs standard therapy — 44.1 mln. RUR / patient / year. Expenditures for PD complications were in 2 times less in case of alglucosidase alfa usage. Cornerstone of expenditures in alglucosidase alfa group are cost of ERT, in the same time in standard treatment group — cost of PD complications, treatment of terminal phase and death. ERT could be extended to 16.4% due to resource-saving effects of the use of alglucosidase alfa. Calculated socio-economic burden of PD has shown that, it seems appropriate to transfer funding for its treatment to the Federal level.

**Keywords:** Pompe disease; social-economic burden; alglucosidase alfa

**For citation:**

Kolbin AS, Vilyum IA, Balikina YuE, Proskurin MA, Karpov OI. Social-economic burden of Pompe disease with late onset in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;4:33—43. (In Russ) DOI:10.24411/25880519-2018-10057.

## Введение

Болезнь Помпе (БП), также широко известная как гликогеноз II типа, относят к редким полисистемным наследственным болезням накопления, связанным с дефицитом фермента кислой мальтазы (кислой альфа-глюкозидазы (КАГ)) в лизосомах [1]. БП передается по аутосомно-рецессивному типу наследования. Дефицит энзима приводит к накоплению гликогена в лизосомах, образующих крупные вакуоли. Самые большие изменения наблюдаются в сердечной и скелетной мышцах, прогрессирует мышечная слабость, развивается сердечная и дыхательная недостаточность и другие жизнеугрожающие процессы [2]. Точная распространенность БП в мире неизвестна. По данным разных авторов, частота встречаемости болезни в зависимости от страны и этнической принадлежности варьирует в диапазоне от 1:40 000 до 1:300 000, в итоге считается, что частота БП составляет 1:40 000 [3]. В Российской Федерации (РФ), по данным Всероссийского общества редких (орфанных) заболеваний, диагностировано около 30 пациентов с болезнью Помпе. В литературе описаны отдельные клинические случаи в различных регионах, при этом диагностика пациентов с БП сложна [4, 5]. В среднем время постановки диагноза БП у лиц старшей возрастной группы составляет от 7 до 10 лет [6].

Разработка и включение в стандарты лечения БП ферментозаместительной терапии (ФЗТ) позволили снизить смертность, уменьшить выраженность клинических проявлений и улучшить качество жизни больных [7]. Доступная в настоящее время ФЗТ  $\alpha$ -1,4-глюкозидазой доказала свою высокую клиническую эффективность [8]. Однако поздняя постановка диагноза не позволяет в полной мере её достичь. Именно поэтому в последнее время внимание сконцентрировано на своевременной диагностике, что должно позволить обеспечить максимальное количество пациентов, страдающих этим редким заболеванием, жизненно важной патогенетической ФЗТ.

Выделяют два варианта БП в зависимости от времени манифестации [9]:

1. Младенческая БП (МБП) с началом проявления симптоматики в период новорожденности или младенческом возрасте приводит к смертельному исходу в течение первого года жизни без ФЗТ.
2. БП с поздним началом (БППН) развивается в любом возрасте старше первого года жизни, характеризуется более «мягкими» клиническими проявлениями и течением, отсутствием полиорганной патологии и поздними осложнениями со стороны дыхательной системы в результате слабости мышц диафрагмы и межреберной мускулатуры.

В России БП предложена к включению в Перечень орфанных заболеваний [10]. Единственным лекар-

ственным препаратом (ЛП) для патогенетической терапии является алглюкозидаза альфа (международное непатентованное название (МНН)), которым пациенты с БП обеспечиваются по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии, что зачастую требует заключения федеральной медицинской организации, либо решения судебных органов. По данным отчёта IMS, в 2017 г. алглюкозидаза альфа закупалась в 10 регионах, в 2018 г. — в 9 регионах РФ [11].

Таким образом, отсутствие алглюкозидазы альфа в Перечне ЖВНЛП (Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов) и Программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи отражается на доступности жизненно необходимой терапии для таких больных. Для актуализации вопроса обеспечения больных с БП разного возраста патогенетической терапией алглюкозидазой альфа целесообразно провести оценку клинико-экономических аспектов использования ЛП в условиях системы российского здравоохранения у одной из наиболее сложных категорий пациентов, не имеющих альтернативных терапевтических опций.

## Методология

Основным используемым видом анализа выбран метод оценки социально-экономического бремени (СЭБ) для пациентов с БП. При определении СЭБ использовали эпидемиологический подход, основанный на заболеваемости, когда рассматривают последствия, связанные с новыми случаями заболеваний, и измеряют издержки всех зарегистрированных в рассматриваемом году случаев от момента возникновения случаев и до их завершения. Предпосылками послужили: необходимость оценки прямых и непрямых затрат; экономические последствия в виде издержек общества, государства. Для методологической схемы настоящего исследования использованы публикации по СЭБ [12, 13]. Дополнительный анализ динамики величины СЭБ при расширении применения алглюкозидазы альфа в целевой популяции позволял оценить экономические последствия применения ФЗТ для общества в целом.

Исследуемая популяция включала пациентов с БП со следующими вариантами течения:

- БППН с манифестацией в детском возрасте (БППН детский возраст);
- БППН с манифестацией во взрослом возрасте (БППН взрослые).

Перечень прямых затрат (ПЗ):

- стоимость ЛП, стоимость дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования в рамках диагностики БП;

- стоимость применения различных видов медицинской помощи вследствие развития неотложных состояний и осложнений естественного течения основного заболевания;
- стоимость изделий медицинского назначения для поддержания жизнедеятельности и ухода за больными с прогрессированием основы заболевания (кресла-каталки, трости, аппарат неинвазивной искусственной вентиляции лёгких (НИВЛ) и т. п.).

В качестве косвенных (непрямых) затрат рассматривали:

- недополученный доход пациента в связи с временной нетрудоспособностью для пациентов без инвалидности (взрослые), или недополученный доход одного из родителей пациента в связи с нетрудоспособностью из-за болезни ребёнка;
- затраты фонда социального страхования на выплату пособия из-за нетрудоспособности для пациентов без инвалидности / с инвалидностью, затраты фонда социального страхования на выплату пособия родителю из-за болезни ребёнка, включая инвалидность;
- определение недополученной выгоды в виде недополученного валового регионального продукта (ВРП) — недополученный доход пациента (или его опекуна) или родителя в связи с временной нетрудоспособностью по причине болезни ребёнка.

Затраты на лечение были оценены на основании данных «ФАРМИНДЕКС — Российский Фармацевтический Портал» [14], Государственного реестра предельных отпускных цен [http://grls.rosminzdrav.ru], Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [15], Генерального тарифного соглашения (ГТС) [16] и других источников [17].

Основываясь на описании течения заболевания и применения методов ССТ и клинических исследованиях с применением алглюкозидазы альфа, в качестве показателя эффективности принята общая выживаемость. Для выявления данных для построения модели был проведён систематический анализ литературы по ключевым словам: lysosomal storage disorder, glycogen storage disease type II, Pompe disease, alglucosidase alfa, enzyme replacement therapy,

cost-effectiveness, randomized placebo-controlled trial, cost-of-illness studies, economic impact of disease, cost of illness methodology, budget impact analysis.

### Модель пациента — пациенты с БППН разного возраста манифестации

Клинико-экономическую оценку начинали с выбора терапевтического подхода для ведения пациентов с БППН:

- алглюкозидаза альфа, 20 мг/кг 1 раз в 2 недели [18];
- стандартная симптоматическая терапия (ССТ).

Стоимость ведения пациентов рассчитывали на 12 месяцев. Для каждого терапевтического подхода разработан базовый перечень затрат, включающий стоимость оказания медицинской помощи с учётом вероятности развития осложнений заболевания или развития нежелательных явлений (НЯ), стоимость прогрессирования и развития сердечно-лёгочной патологии, затраты на реабилитационные мероприятия, сопутствующую терапию, стоимость изделий медицинского назначения (кресла-каталки, трости, аппарат неинвазивной искусственной вентиляции лёгких (НИВЛ) и т. п.). Дополнительно рассчитывались непрямые затраты.

Стоимость базового ведения пациентов в течение 12 месяцев на алглюкозидазе альфа включала: стоимость ЛП и помощи для его введения, стоимость комплексного обследования в условиях стационара [19], стоимость реабилитационных мероприятий и поддерживающей терапии.

Расчёт стоимости ФЗТ представлен в табл. 1, для детей он выполнен в соответствии со средним возрастом манифестации болезни и постановки диагноза в 6 лет [20]. Стоимость препарата Майозайм (МНН: алглюкозидаза альфа) предоставлена компанией-производителем (Представительство АО «Санофи», Джензайм Европа Б.В.).

Стоимость смоделирована на основании тарифа «Оказание помощи, наблюдение и краткосрочное лечение соматических больных (пострадавших) на койке краткосрочного пребывания» [16] — 10 024,50 руб., длительность госпитализации 3 дня для пациентов детского возраста, для взрослых пациентов — «Оказание помощи, наблюдение и краткосрочное лечение неврологических больных (пострадавших) на койке краткосрочного пребывания» — 6 504,30 руб.,

Таблица 1

Расчёт стоимости лекарственных препаратов

Группа пациентов	Масса тела, кг [21]	Дозовый режим	Стоимость алглюкозидазы альфа (1 мг/руб.)	Стоимость терапии (руб./месяц/пациент)	Стоимость терапии (руб./год/пациент)
БППН детский возраст	20,5	20 мг/кг каждые недели	1029,67	844 329,40	10 131 952,80
БППН взрослые	70		1029,67	2 883 076,00	34 596 912,00

Примечание: БППН — болезнь Помпе с поздним началом.

длительность — 3 дня. Стоимость комплексного обследования для детей, получающих ФЗТ, в условиях стационара оценивали в соответствии с КСГ [16] «Болезни нервно-мышечного синапса и мышц» стоимостью 45 466,50, длительностью 15 дней, для взрослых — «Миастения, прогрессирующая мышечная дистрофия» — 25 820,80 руб., длительность 16 дней.

Затраты на реабилитацию при БП определены на основании тарифа для детей «ПОЛ РЕАБ Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», стоимость 11 495,80 руб., с 8 обязательными посещениями, регулярность — 3 раза в год, для взрослых в условиях дневного стационара — «РЕАБ Миастения (Болезни нервно-мышечного синапса)» — 101 130,10 руб., 30 дней, 1 раз в год [16].

При развитии сердечной недостаточности применяются сердечно-сосудистые средства, при миастении — ЛП кальция, магния, витамина D и др. В расчётах использован размер компенсации лекарственного обеспечения в пределах единовременной

денежной выплаты лиц с ограничениями по здоровью, которая составляет 716 руб. в месяц [26].

*Стоимость базового ведения пациентов в течение 12 месяцев при использовании ССТ*

Стоимость собственно ведения пациентов с БППН с помощью ССТ смоделирована на основании рекомендаций [19]. Стоимость комплексного обследования детей в условиях стационара оценивали в соответствии с КСГ «Болезни нервно-мышечного синапса и мышц», для взрослых — «Миастения, прогрессирующая мышечная дистрофия». Затраты на реабилитацию сформированы на основании тарифа «РЕАБ Состояние и последствия травм и заболеваний периферической нервной системы с применением роботизированной механотерапии», для взрослых в условиях стационара — «РЕАБ Миастения (Болезни нервно-мышечного синапса)».

В табл. 2 представлены наиболее частые симптомы с указанием вероятности их развития у пациентов с

Таблица 2

**Основные патологические нарушения у пациентов с БППН**

Патологические синдромы / симптомы	Частота развития, %		Стоимость по КСГ (руб.)	
	Пациенты без ФЗТ	Пациенты, получающие ФЗТ	БППН взрослые	БППН детский возраст
Прогрессирующая мышечная слабость с преимущественным поражением проксимальных отделов, снижение моторной активности, слабость в ногах больше, чем в руках, гипертрофия икроножных мышц, вовлечение параспинальных мышц (у детей постарше), гипотония, снижение сухожильных рефлексов, положительные приёмы Говерса, миопатическая походка*	90	36,9	82 491,20	45 466,50
Нарушения дыхания, дыхательная недостаточность, диспноэ при физической нагрузке, обструктивное апноэ во время сна, ортопноэ	40	16,4	25 479,00	65 429,70
Реабилитационные мероприятия вследствие дыхательной недостаточности	40	16,4	43 100,90	12 168,10
Частые респираторные инфекции**	40	16,4	36 203,20	70 234,80
Реабилитационные мероприятия после перенесенных респираторных инфекций	40	16,4	46 786,60	6 969,60
Повышение уровня КК	100	41,0	28 753,20	42 317,60
Умеренная гепатомегалия	16	6,6	54 252,80	51 224,80
Кардиомегалия, кардиомиопатия	12	4,9	19 038,60	87 604,80
Реабилитационные мероприятия при нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы	12	4,9	44 776,20	65 121,00
Макроглоссия	4	1,6	11 012,40	41 347,60
Сонливость, утомляемость	8	3,3	34 953,70	34 085,80
Лордоз, кифоз и/или сколиоз	25	10,3	25 502,40	45 246,40
Реабилитационные мероприятия при вертеброгенных нарушениях	25	10,3	64 176,70	38 068,10

Примечания: \* — стоимость реабилитационных мероприятий учтена в затратах на ведение пациента; \*\* — частота применения 4 раза в год; БППН — болезнь Помпе с поздним началом; КК — сывороточная креатинкиназа; КСГ — клинко-статистическая группа; ФЗТ — ферментозаместительная терапия.



БППН. Стоимость оказания медицинской помощи сформирована в соответствии с ГТС по сходным нозологиям. Принимая во внимание неуклонно прогрессирующий характер заболевания у пациентов без ФЗТ, было сделано научно обоснованное предположение о необходимости как минимум двух госпитализаций в год (при ФЗТ — одна госпитализация в год).

Стоимость изделий медицинского назначения (кресла-каталки, ходунки, трости), при дыхательной недостаточности — респираторной поддержки определена по частоте применения приспособлений при двигательных и дыхательных нарушениях (табл. 3.).

Стоимость кресла-каталки в среднем — 30 529,33 руб. [17]. Стоимость аппарата НИВЛ с принадлежностями: в среднем 340 595 руб., дыхательных контуров 23 400 руб. (450 руб. за единицу, расход 1 контур на неделю, в год — 52), модуль сатурации 17 000,00 руб., маска ротоносовая — 15 000,00 руб., воздушный шланг 4 000,00 руб. Итого на 12 месяцев — 399 995 руб./пациент.

Для половины больных стоимость суточного пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии определена — для детей 24 062,68 руб. (сформировано как средняя стоимость суток согласно тарифу), для взрослых — 11 981,70 руб.; для второй половины больных сделано допущение, что

они получают инвазивную ИВЛ в домашних условиях, стоимость которой, по оценке экспертов [23], составляет 4 117,00 руб. в сутки (табл. 4).

### Непрямые затраты

#### Выплата пособий по временной нетрудоспособности

Непрямые затраты данной категории учитывали для экономически активных пациентов и родителей детей с БППН без инвалидности. Распределение в популяции указаны в табл. 5.

#### Затраты ФСС на выплату пособий по временной нетрудоспособности

Согласно Федеральному закону от 29.12.2006 N 255-ФЗ [24] при расчёте размера пособия по временной нетрудоспособности при страховом стаже 8 и более лет максимальный размер среднего дневного заработка для расчёта пособия составлял: (522 864,00 руб. + 584 208,00 руб.) / 730 = 1 516,54 руб.

Таким образом, все пациенты в группах сравнения при наличии у них временной нетрудоспособности получали пособие из расчёта 1 516,54 руб. в день. Количество дней, подлежащих оплате ФСС, определено в табл. 13 для работающих взрослых пациентов и в табл. 12 для родителей ребенка с БППН без инвалидности.

Таблица 3

Частота применения медицинских изделий при двигательных нарушениях [22]

Вид дополнительных приспособлений	Пациенты, получающие ФЗТ, детского возраста (%)	Пациенты, получающие ФЗТ, взрослые (%)	Пациенты, получающие ССТ (без ФЗТ), детского возраста (%)	Пациенты, получающие ССТ (без ФЗТ), взрослые (%)
Кресла-каталки	18,0	20,5	44,0	50,0
НИВЛ	21,7	22,1	53,0	54,0
Инвазивная ИВЛ	-	-	6,4	6,4

Примечания: ФЗТ — ферментозаместительная терапия; ССТ — стандартная симптоматическая терапия; НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция лёгких; ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких.

Таблица 4

Расчёт стоимости ИВЛ в домашних условиях

Группа больных	Стоимость в месяц, руб.	Стоимость в год, руб.
БППН детский возраст в условиях стационара	733 911,74	8 806 940,88
БППН взрослые в условиях стационара	365 441,85	4 385 302,20
БППН детский возраст и взрослые на дому	125 568,50	1 506 822,00

Примечание: БППН — болезнь Помпе с поздним началом.

Таблица 5

Распределение в целевой популяции статуса социально активных пациентов и пациентов со стойкой утратой трудоспособности

Группы пациентов	Отсутствие инвалидности, %	Инвалидность, %
БППН детский возраст, получающие ФЗТ	66,7	33,3
БППН взрослые, получающие ФЗТ	66,0	34,0
БППН детский возраст, получающие ССТ	41,6	59,4
БППН взрослые, получающие ССТ	39,6	60,4

Примечания: БППН — болезнь Помпе с поздним началом; ССТ — стандартная симптоматическая терапия; ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

*Затраты ФСС на выплату пособий по инвалидности и пособий по уходу за лицами с инвалидностью [25, 26]*

Размер пособия по инвалидности (пособие по инвалидности категории «Инвалиды детства 1-й группы, дети-инвалиды») составляет 11 903,51 руб. в месяц, в год — 142 842,12 руб.

Размер пособия по инвалидности (пособие по инвалидности категорий «1-я группа», «2-я группа») составляет 9 919,73 руб. в месяц, в год — 119 036,76 руб.

Размер пособия, предусмотренного родителям по уходу за ребёнком-инвалидом, составляет 5 500,00 руб. в месяц, в год — 66 000,00 руб.

Размер пособия по уходу за инвалидом 1-й группы составляет 1 200,00 руб. в год — 144 000,00 руб.

*Стоимость недополученного ВРП*

Непрямые затраты данной категории учитывали для социально активных пациентов и родителей детей с БППН без инвалидности, опекуна в связи с временной нетрудоспособностью по причине ухода за инвалидом 1-й группы/2-й группы, пациента-инвалида в следствие стойкой утраты трудоспособности, для родителей ребёнка-инвалида в связи с нетрудоспособностью вследствие ухода за ним. Распределение в популяции указано в табл. 11.

Стоимость ВРП на 2016 г. по Санкт-Петербургу на душу населения составила 712 304 руб. [27]. Согласно производственному календарю, в среднем в году было 247 рабочих дней. Таким образом, вклад одного рабочего дня в ВРП на душу населения составил 2 833,82 руб.

Стоимость недополученного ВРП на социально активных пациентов и родителей детей с БППН без инвалидности рассчитывается в зависимости от длительности периода временной нетрудоспособности. Стоимость недополученного ВРП на опекуна в связи с временной нетрудоспособностью по причине ухода за инвалидом 1-й группы/2-й группы, пациента-инвалида в следствие стойкой утраты трудоспособности, на родителей ребёнка-инвалида в связи с нетрудоспособностью вследствие ухода за ним рассчитывается на количество рабочих дней в год — 247 дней, и составит 712 304,00 руб.

*Недополученный доход пациента родителей детей с БППН без инвалидности в связи с временной нетрудоспособностью*

Непрямые затраты данной категории учитывали только для социально активных пациентов и родителей детей с БППН без инвалидности в зависимости от вида и длительности нетрудоспособности. В среднем за 1 рабочий день заработная плата составляла 1 622,80 руб. По следующей формуле: число дней нетрудоспособности x заработная плата в день — размер выплат ФСС = недополученный доход.

*Недополученный доход одного из родителей пациента вследствие ухода за ребёнком-инвалидом в соответствии с величиной средней заработной платы в месяц, в год доход одного из родителей должен составить 592 322,00 руб.*

В год один из родителей ребёнка получает выплаты пособия по инвалидности (пособие по инвалидности категории «Инвалиды детства 1-й группы, дети-инвалиды») в размере 142 842,12 руб. и выплаты пособия, предусмотренные родителям по уходу за ребёнком-инвалидом, в размере 66 000,00 руб.

В итоге, в год недополученный доход одного из родителей в связи с инвалидностью ребенка составляет 383 479,88 руб.

*Недополученный доход опекуна в связи с временной нетрудоспособностью по причине ухода за инвалидом 1-й группы/2-й группы*

В соответствии с величиной средней заработной платы в месяц, в год доход опекуна должен быть составить 592 322,00 руб.

В год опекун получает выплаты пособия, предусмотренные по причине ухода за инвалидом 1-й группы/2-й группы, в размере 14 400,00 руб.

В итоге в год недополученный доход одного из родителей в связи с инвалидностью ребенка составляет 578 922,00 руб.

*Недополученный доход пациента-инвалида вследствие стойкой утраты трудоспособности*

В соответствии с величиной средней заработной платы в месяц, в год доход пациента-инвалида с БППН должен составить 592 322,00 руб.

В год один пациент-инвалид с БППН получает выплаты пособия по инвалидности (пособие по инвалидности категории «Инвалиды детства 2-й группы, 1-я группа») в размере 119 036,76 руб.

В итоге, в год недополученный доход пациента-инвалида с БППН составляет 473 285,24 руб.

*Анализ чувствительности*

Проведение анализа чувствительности результатов расчётов к изменениям исходных параметров модели анализа «влияния на бюджет» (АВБ): колебаниям численности целевой популяции пациентов, цен на рассматриваемый ЛП. Выбор параметров обусловлен тем, что данные показатели являются ключевыми в модели, а также наиболее подвержены колебаниям в условиях системы здравоохранения в различных регионах.

**Результаты**

***Пациенты с БППН разного возраста манифестации***

Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 12 месяцев. На рис. 1 представлены полученные результаты в случае манифестации БП в детском возрасте.

Как видно из данных, представленных на рис. 1, при горизонте моделирования 1 год при рассмотрении БППН с манифестацией в детском возрасте наибольшие суммарные затраты были при применении стратегии ССТ — 21 641 199 руб. Наименьшие затраты были для стратегии с алглукозидазой альфа (на 11,4 % ниже).

Прямые затраты вследствие развития прогрессирования и тяжёлых осложнений основного заболевания — БП — могут быть на 12 077 545 руб. меньше в случае использования алглукозидазы альфа у пациентов с манифестацией детского возраста. Снизятся издержки и на диагностические и реабилитационные мероприятия на 145 438 руб.

Непрямые затраты были также выше в группе ССТ — 876 611 руб. против 509 898 руб. в случае использования алглукозидазы альфа (ниже на 40 %), что связано с инвалидизацией детей и вынужденной нетрудоспособностью родителей из-за необходимости ухода за ребёнком.

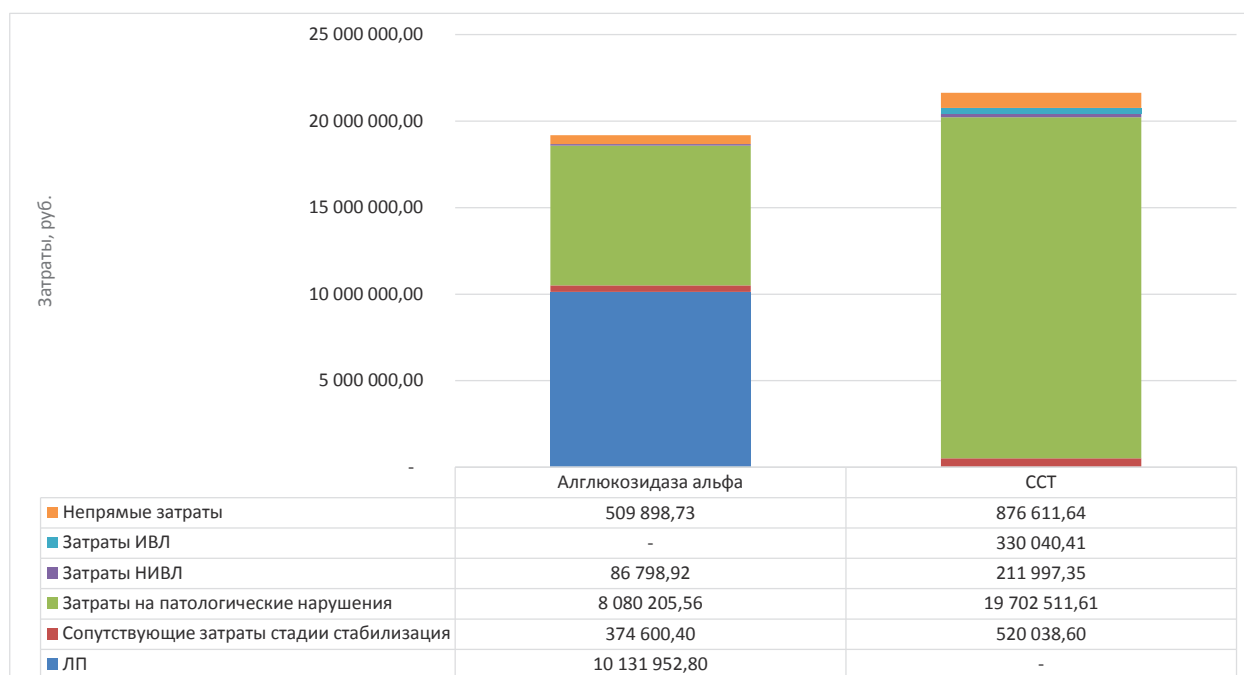
Иные результаты были получены при рассмотрении БППН с манифестацией во взрослом возрасте (рис. 2).

Как видно из данных, представленных на рис. 2, при горизонте моделирования 1 год наибольшие затраты были при для стратегии с алглукозидазой альфа — 44 199 398 руб. Затраты на стратегию ССТ были в 1,9 раза ниже (22 601 589 руб.) из-за отсутствия расходов на ЛП. При этом затраты на купирование осложнений БП составляли 20 577 059 руб. в расчёте на одного пациента в год, в то время как для

группы с алглукозидазой альфа они были меньше на 59,1 %, что обусловлено эффективностью лечения, замедляющего прогрессирование болезни, а следовательно, сокращающего потребность в медицинской помощи. Непрямые затраты были также выше в группе ССТ на 73,1 %. Использование алглукозидазы альфа снижает непрямые затраты.

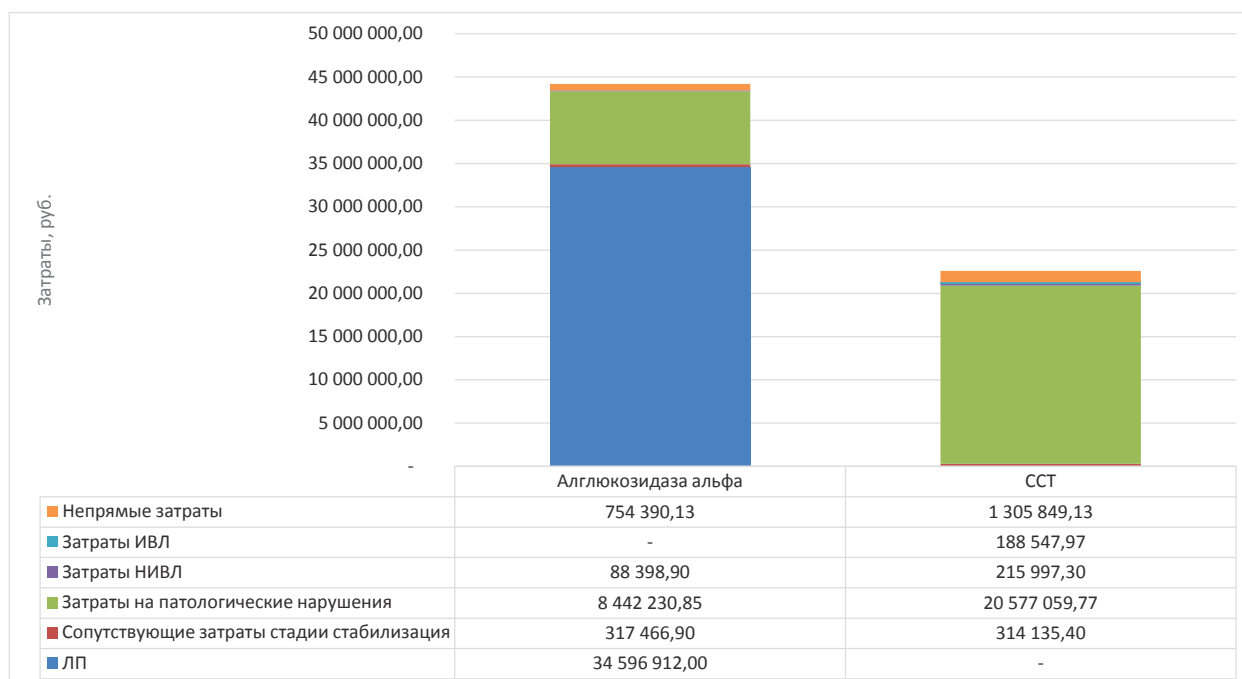
Затраты на лечение пациентов БП в любом случае (с или без ФЗТ) очень высоки, что свидетельствует о тяжёлом социально-экономическом бремени этого заболевания. С целью проверки результатов анализа в условиях изменения входных параметров был выполнен анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного изменения стоимости ЛП. Результаты представлены на рис. 3.

Как видно из данных, представленных на рис. 3, при изменении стоимости ЛП стратегия алглукозидазы альфа оставалась менее затратной в группе «БППН, дети» и более затратной относительно ССТ в группе «БППН, взрослые». Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии. Предотвращение прогрессирования и развития осложнений у пациентов с БП вследствие естественного развития заболевания является ключевым моментом в снижении величины суммарного социально-экономического бремени, что объясняет необходимость расширения использования алглукозидазы альфа, в особенности, для пациентов в детском возрасте.



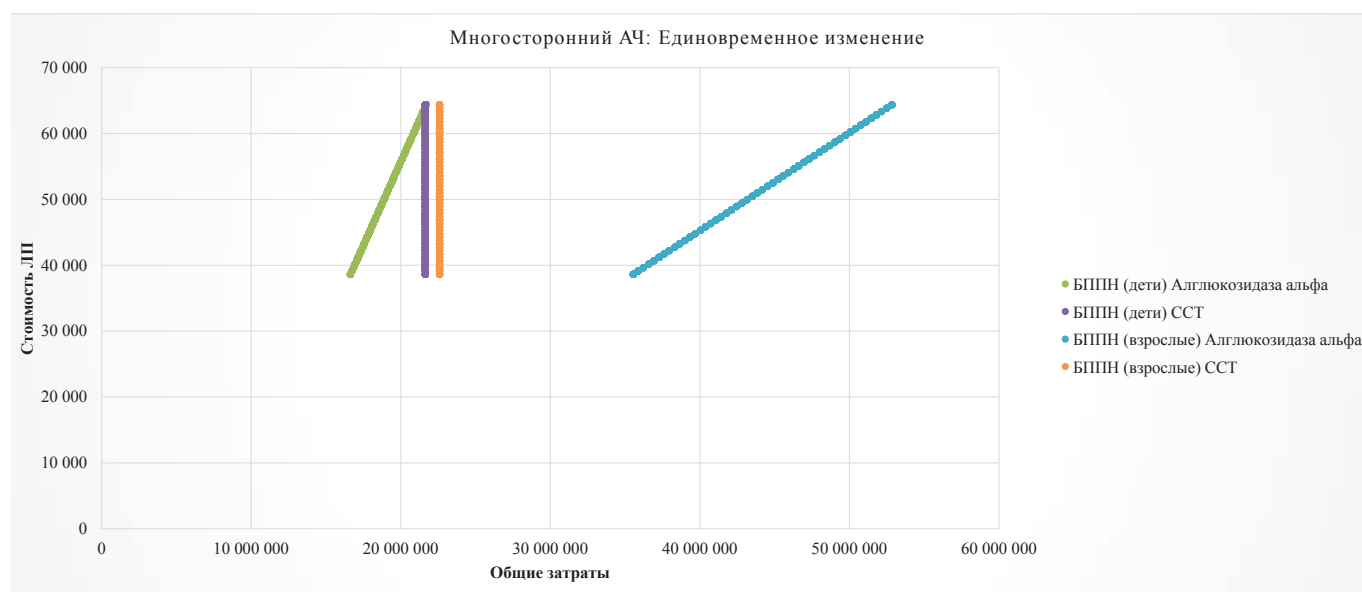
**Рис. 1.** Суммарные (прямые и непрямые) затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента в год (БППН с манифестацией в детском возрасте)

**Примечания:** ИВЛ — инвазивная искусственная вентиляция лёгких; ЛП — лекарственный препарат; НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция лёгких; ССТ — стандартная симптоматическая терапия.



**Рис. 2.** Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента в год (БППН с манифестацией во взрослом возрасте)

**Примечания:** ИВЛ — инвазивная искусственная вентиляция лёгких; ЛП — лекарственный препарат; НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция лёгких; ССТ — стандартная симптоматическая терапия.



**Рис. 3.** Соотношение эффективности и суммарных затрат для стратегий сравнения при изменении ключевых показателей (БППН, горизонт моделирования 12 месяцев), руб.

**Примечания:** АЧ — анализ чувствительности; ЛП — лекарственный препарат; ССТ — стандартная симптоматическая терапия.



## Обсуждение

Проведён анализ социально-экономического бремени БП с поздним началом и целесообразности применения алглюкозидазы альфа, снижающей смертность и замедляющей прогрессирование заболевания, в российских условиях. Несмотря на значительные успехи в лабораторной диагностике БП, часто срок постановки диагноза и назначения ФЗТ откладывается на годы и даже десятилетия, что является драматичным аспектом, учитывая известные последствия БП — инвалидизацию и смертность. Именно поэтому в процессе фармакоэкономической оценки было уделено внимание сравнению стоимости ведения пациентов на ФЗТ в условиях отсутствия патогенетической терапии. Анализировали прямые и косвенные затраты, связанные с ведением пациентов с БП при применении оцениваемых медицинских технологий. В основе расчётов — данные из нормативов финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи. Был также проведён анализ чувствительности.

Ведение пациентов с рассмотренными вариантами течения БП при горизонте моделирования 1 год отличалось высокой стоимостью как в условиях проведения патогенетической терапии, так и в случае её отсутствия. Для БП с манифестацией в детском возрасте продемонстрировано снижение суммарных затрат при применении алглюкозидазы альфа в сравнении с ССТ: для МБП на 1,4 %, для БППН детский возраст на 11,4 %. Иная тенденция отмечена для взрослых пациентов: применение патогенетической терапии оказывается в 1,9 раза дороже применения ССТ.

Основными составляющими затрат в группе алглюкозидазы альфа были расходы на собственно ЛП терапии — их доля составила от 53 до 78 % суммарных затрат в зависимости от возрастной категории пациентов, преобладающими в структуре затрат для пациентов, получающих ССТ — при рассмотрении МБП издержки вследствие развития терминальной стадии и последующей гибели больного (непрямые затраты), до 26 и до 52% от суммарных затрат, соответственно, при оценке БППН — затраты на патологические нарушения вследствие естественного прогрессирования и развития осложнений основного заболевания (до 91 %).

Таким образом, при сравнимом уровне затрат одни издержки приходятся на эффективное лечение, другие — на поддержание состояния больных при неуклонной прогрессии и смерти. Необходимо отметить, что затраты системы здравоохранения вследствие развития прогрессирования и тяжёлых осложнений у пациентов с БП до 12 077 545 руб. ниже в случае использования алглюкозидазы альфа. Напротив, увеличение издержек на диагностические и реабилитационные мероприятия у больных на ССТ, обусловленное востребованностью оказания меди-

цинской помощи на госпитальном уровне в амбулаторном звене, определяет значительную нагрузку на отдельные, в особенности региональные, медицинские учреждения.

Таким образом, использование алглюкозидазы альфа способствует снижению косвенных затрат вследствие более высокого уровня социализации пациентов.

Снижение отдельных видов прямых затрат и стойкое уменьшение косвенных связано прежде всего с высокой эффективностью применяемой ферментзаместительной терапии. Несмотря на отсутствие сравнительных данных для пациентов старше 12 месяцев в отношении показателей эффективности, относящихся к твёрдым точкам, в силу сложностей организации сравнительных клинических исследований для пациентов, страдающих орфанными заболеваниями, наличие сведений о выживаемости на конец первого года наблюдения для МБП даёт возможность говорить о большей эффективности алглюкозидазы альфа по сравнению со стратегией ССТ: патогенетическая терапия сохраняет 100 % выживаемость пациентов в течение года, 70 % из которых вне состояния прогрессии основных симптомов заболевания, напротив, при применении ССТ наблюдается практически тотальная летальность (98 %). Это обуславливает значимую экономическую эффективность и целесообразность использования ФЗТ при БП.

При подходе с использованием алглюкозидазы альфа возможно увеличение числа больных взрослой категории на 3 человека в рамках выделяемого бюджета. При этом, безусловно, желательно финансирование из федерального бюджета.

Проблему лечения алглюкозидазой альфа у большего количества пациентов невозможно разрешить и без изменения существующей клинической практики диагностики рассматриваемого жизнеугрожающего заболевания. Современный уровень выявляемости БП, по оценке экспертов, является крайне низким в 6%, что требует принятия мер по обеспечению своевременной диагностики заболевания, ведению скрининга. Продемонстрированный по результатам фармакоэкономического моделирования ресурсосберегающий эффект применения алглюкозидазы альфа в рамках СЭБ основывается на расширении использования патогенетической терапии для пациентов с БП с 5 до 16,4 %.

## Выводы

- Болезнь Помпе представляет собой орфанное заболевание, требующее существенных прямых и косвенных затрат на лечение, что подтверждается данными о суммарном экономическом бремени заболевания для нашей страны. Основными составляющими его являются издержки на прогрессирование и развитие осложнений при осуществлении

- стандартной симптоматической терапии, уступающей по эффективности ФЗТ.
- Применение алглюкозидазы альфа в качестве ФЗТ является экономически целесообразным вариантом лечения в сравнении со стандартной терапией — на 11,4 % дешевле для пациентов с БППН.
  - Основные составляющие затрат в группе алглюкозидазы альфа — расходы на препарат, в то время как для пациентов, получающих ССТ — издержки вследствие развития терминальной стадии и последующей гибели больного, затраты на коррекцию осложнений заболевания.
  - Затраты системы здравоохранения вследствие прогрессирования заболевания и тяжёлых осложнений у пациентов с БП до 12 077 545 руб./пациент ниже при ФЗТ алглюкозидазой альфа, напротив, увеличение издержек на диагностические и реабилитационные мероприятия у больных на ССТ определяет значительную нагрузку на бюджет медицинских учреждений, учитывая тяжесть течения и ухудшения состояния таких пациентов. Использование ФЗТ снижает не прямые затраты.

- Продемонстрированный ресурсосберегающий эффект применения алглюкозидазы альфа в рамках СЭБ основывается на расширении использования патогенетической терапии для пациентов с БП с 5 до 16,4 %.
- Учитывая рассчитанное нами социально-экономическое бремя болезни Помпе, целесообразен перевод финансирования программы по её лечению на федеральный уровень.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов:** Карпов О.И. — сотрудник АО «Санофи Россия», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с данной работой.

**Участие авторов.** Колбин А.С., Вильям И.А. — проведение исследования, написание текста публикации; Балькина Ю.Е., Проскурин М.А. — построение математической модели, проведение расчётов; Карпов О.И. — редактирование текста публикации.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Колбин Алексей Сергеевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

**Вильям Ирина Александровна**

ORCID: 0000-0002-5132-2873

SPIN-код: 7168-6396

врач-клинический фармаколог, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет; ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

**Балькина Юлия Ефимовна**

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

**Проскурин Максим Александрович**

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

**Kolbin Alexey**

*Corresponding author*

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

MD, DrSci, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

**Vilyum Irina**

ORCID ID: 0000-0002-5132-2873

SPIN-code: 7168-6396

clinical pharmacologist Clinic of high medical technologies of N.I. Pirogov, Saint-Petersburg State University; assistant of professor of the Department of Clinical pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg

**Balykina Julia**

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

PhD in Physico-mathematical sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg

**Proskurin Maksim**

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-code: 7406-2352

assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

**Карпов Олег Ильич**

ORCID ID: 0000-0003-3498-7950

д. м. н., профессор — АО «Санofi Россия», руководитель группы по экономике здравоохранения региона Евразия

**Karpov Oleg**

ORCID ID:0000-0003-3498-7950

MD, DrSci, Professor, Head of Eurasia HEOR in JSC «Sanofi Russia», Moscow

**Литература / References**

1. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med.* 2018;6(24):476. DOI: 10.21037/atm.2018.11.39
2. Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York: McGraw-Hill; 2001:3389—3420.
3. Ausems MG, ten Berg K, Kroos MA, et al. Glycogen storage disease type II: birth prevalence agrees with predicted genotype frequency. *Community Genet.* 1999;2:91—96.
4. Ковалев И.А., Никитин С.С., Ковальчук М.О. и др. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России // *Нервно-мышечные болезни.* — 2014. — Т.1. — С.62—68. [Kovalev IA, Nikitin SS, Kovalchuk MO, et al. Bolezn Pompe s pozdnim nachalom: pervoe klinicheskoe opisaniye v Rossii. *Nervno-mishechnie bolezni.* 2014;1:62—68 (In Russ).]
5. Курбатов С.А., Никитин С.С., Захарова Е.Ю. Болезнь Помпе с поздним началом с фенотипом пояснично-конечностной миодистрофии // *Нервно-мышечные болезни.* — 2015. — Т.3. — С.62—67. [Kurbatov SA, Nikitin SS, Zakharova EYu. Bolezn Pompe s pozdnim nachalom s fenotipom poynasichno-konechnostnoy myodistrofii. *Nervno-mishechnie bolezni.* 2015;3:62—67 (In Russ).]
6. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol.* 2005; 252:875—84.
7. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009;11(3):210—219. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31819d0996
8. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol.* 2013;260:951—959. DOI: 10.1007/s00415-012-6636-x
9. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8(5):267—288.
10. <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/Ekspertnye-Sovety/RABota/Orfany/Statistika/Statistika/item/17907090/> обращение к ресурсу 21.12.2018.
11. По данным аналитической компании IMS Health, дата выгрузки 15.09.2018 г. [Po dannym analiticheskoy kompanii IMS Health, data vygruzki 15.09.2018 g. (In Russ).]
12. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Свешникова Н.Д. Методические проблемы анализа стоимости болезни // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* — 2011; — №1. — С.42—50. [Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, Derkach EV, Sveshnikova ND. Metodicheskie problemi analiza stoimosti bolezni. *Medicinskie tehnologii. Ocenka i viber.* 2011;1:42—50 (In Russ).]
13. Clabaugh G, Ward MM. Cost-of-illness studies in the United States: a systematic review of methodologies used for direct cost. *Value in Health.* 2008;11(1):13—21. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00210.x.
14. <https://www.pharmindex.ru/> обращение к ресурсу 21.12.2018
15. Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 N 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Postanovlenie Pravitelstva Rossii 08.12.2017 N1942 "O Programme gosudarstvennih garantoy besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi nf 2018 god i na planoviy period 2019 i 2020 godov"].
16. <http://www.spboms.ru/> обращение к ресурсу 12.12.2018.
17. <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> обращение к ресурсу 12.12.2018.
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Майозим [Instraukcya po medicinskomu primeneniyu preparata Myozime (In Russ).]
19. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе // *Нервные болезни.* — 2016. — Т.6. — №1. — С.12 — 43. [Klinicheskije rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi pacientam s boleznyu Pompe. *Nervnie bolezni.* 2016;6(1):12—43 (In Russ).]
20. <http://www.who.int/childgrowth/standards/ru> обращение к ресурсу 12.12.2018.
21. Desnuelle C. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы // *Нервно-мышечные болезни.* — 2012. — Т.3. — С.20—33. [Desnuelle C. Pozdnyaya forma bolezni Pompe: diagnosticheskie i terapevticheskie podhodi. *Nevno-mishechnie bolezni.* 2012;3:20—33 (In Russ).]
22. Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology.* 2005;64(12):2139—2141.
23. Бузанов Д.В. Домашняя ИВЛ как паллиативная помощь пациентам с хронической дыхательной недостаточностью // По материалам круглого стола по проблемам пациентов с редкими заболеваниями, Москва, 28.02.2017 г. [Buzanov DV Domashnyaya IVL kak palliativnaya pomosch pacientam s hronicheskoy dihatelnoy nedostatochnostyu. Materiali Kruglogo stola po problemam redkih zabolevaniy. Moscow, 28.02.2017 (In Russ).]
24. Федеральный закон от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством». [Federal Law 29.12.2006 N255-FZ (Rev. 03.12.2011) "Ob obyazatelnom socialnom strahovanii na sluchay vremennoy netrudospobnosti i v svyazi s materinstvom" (In Russ).]
25. Федеральный закон от 24 ноября 1995 г. N 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации». [Federal Law 24.11.1995 N 181-FZ "O socialnoy zaschite invalidov v Rossiyskoy Federacii" (In Russ).]
26. Федеральный закон от 15.12.2001 N 166-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации» [Federal Law 15.12.2001 N 166-FZ (Rev. 07.03.2018) "O gosudarstvennom pensionnom obespechenii d Rossiyskoy Federacii" (In Russ).]
27. <http://petrostat.gks.ru/> обращение к ресурсу 01.12.2018.