

Фармакоэкономический анализ применения меполизумаба у омализумаб-резистентных пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой

Толкушин А.Г.¹, Рогов В.А.², Иванов Д.А.³, Погудина Н.Л.⁴

¹ — ГБУ «НПЦ КИОМТ» ДЗМ, Москва

² — ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

³ — ФГАОУ ВО РУДН МОН РФ, Москва

⁴ — НИК «Разумный выбор», Москва

Резюме. *Цель.* Определить клинические и экономические последствия применения лекарственного препарата меполизумаб у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой (ТБА) и неэффективностью терапии лекарственным препаратом омализумаб. *Методы.* Было проведено сравнительное клинико-экономическое исследование и анализ «влияния на бюджет» использования меполизумаба или омализумаба у омализумаб-рефрактерных пациентов с ТБА. Источником информации об эффективности служили результаты опубликованных клинических исследований, о стоимости лекарственных препаратов — предельные отпускные цены производителей жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и инструкции по применению лекарственных препаратов, о стоимости медицинских услуг — нормативы финансовых затрат на единицу оказания медицинской помощи, указанные в программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи на территории Российской Федерации, а также коэффициенты относительной затратноёмкости по клинико-статистическим группам. *Результаты.* По результатам многоцентрового открытого исследования OSMO применение меполизумаба у пациентов с неэффективностью терапии омализумабом приводило к снижению частоты клинически значимых обострений и обострений, требующих госпитализации (1,18 и 0,19 случая/год соответственно) по сравнению с 12 месяцами до скрининга (3,26 и 0,63 события/год соответственно). В результате анализа затрат выявлено, что переключение на меполизумаб приводит к существенной экономии: сумма прямых медицинских затрат составила 865 217 и 1 666 401 руб. на одного пациента в год. Анализ «влияния на бюджет» продемонстрировал экономию средств системы ОМС при лечении с применением меполизумаба в рамках анализируемой когорты пациентов ($n=18$) на 2,8 млн рублей в первый год и 12,7 млн рублей через 5 лет. Анализ «упущённых возможностей» показал, что использование меполизумаба может позволить пролечить дополнительно 3 человека за 1 год терапии и 15 человек за пять лет внедрения анализируемого ЛП. *Заключение.* Применение меполизумаба у пациентов с ТБА, резистентной к применению омализумаба, позволит сократить расходы бюджета и приведёт к увеличению эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: тяжёлая бронхиальная астма; меполизумаб; омализумаб; генно-инженерные биологические препараты; эозинофильная астма

Для цитирования:

Толкушин А.Г., Рогов В.А., Иванов Д.А., Погудина Н.Л. Фармакоэкономический анализ применения меполизумаба у омализумаб-резистентных пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №1. — С.19—26. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10061.

Cost-effectiveness analysis of the use of mepolizumab in omalizumab-resistant patients with severe asthma

Tolkushin AG¹, Rogov VA², Ivanov DA³, Pogudin NL⁴

¹ — SBI «СПС СТАМТ» ДЗМ, Moscow

² — Volgograd state medical University, Ministry of health of Russia, Volgograd

³ — RUDN University, Moscow

⁴ — IRC «Smart choice», Moscow

Abstract. *Objective.* To determine the clinical and economic consequences of the drug mepolizumab in patients with severe bronchial asthma (SBA) and the ineffectiveness of omalizumab. *Methods.* We conducted cost-effectiveness and budget impact analysis of the use of mepolizumab or omalizumab in omalizumab-refractory patients with SBA. Source of information about the effectiveness were the results of published clinical studies; the cost of drugs — maximum ex-works prices of manufacturers of vital and essential medicinal products and instructions for use of drugs; the cost of medical services — program of state guarantees of free medical assistance on the territory of the Russian Federation, as well as the coefficients of relative cost intensity for clinical-statistical groups. *Results.* According to the results of a multicenter open study OSMO, the use of mepolizumab in patients

with ineffective omalizumab therapy led to a decrease in the frequency of clinically significant exacerbations and exacerbations requiring hospitalization (1.18 and 0.19 cases / year, respectively) compared to 12 months before screening (3.26 and 0.63 events / year, respectively). Result of the cost analysis showed that switching to mepolizumab leads to significant savings: the sum of direct medical costs was 865 217 and 1 666 401 RUB per patient per year, respectively. Budget impact analysis demonstrated savings in the CHI system in the treatment with mepolizumab within the analyzed cohort of patients ($n=18$) by 2.8 million rubles in the first year and 12.7 million rubles in 5 years. Analysis of «missed opportunities» showed that the use of mepolizumab can allow to treat an additional 3 people for 1 year of therapy and 15 people for five years of implementation of the analyzed drug. *Conclusion.* The use of mepolizumab in patients with SBA resistant to omalizumab, will reduce budget costs and will increase the effectiveness of treatment.

Keywords: severe bronchial asthma; mepolizumab; omalizumab; genetically engineered biological drugs; eosinophilic asthma

For citations:

Tolkushin AG, Rogov VA, Ivanov DA, Pogudin NL. Cost-effectiveness analysis of the use of mepolizumab in omalizumab-resistant patients with severe asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;1:19—26. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10061.

Введение

Научные достижения последнего десятилетия включают исследование гетерогенности бронхиальной астмы (БА), выделение молекулярно-патологических предпосылок развития заболевания, влияющих на прогноз течения, отклика на терапию и позволяющих дифференцировать клинико-фармакологические подходы к лечению. Основной цели лечения БА, достижение контроля над заболеванием, удаётся достичь у большего количества пациентов при применении стандартной ступенчатой терапии, однако 20-30 % пациентов остаются рефрактерными к ней [1, 2]. Пациенты, вынужденные более половины прошедшего года принимать системные глюкокортикостероиды (сГКС) или иную терапию соответственно четвертой-пятой ступени и не достигшие контроля, имеют тяжёлую бронхиальную астму (ТБА) [3].

Несмотря на малочисленность (5-10 %) популяции пациентов с ТБА, на их ведение приходится большая часть затрат ресурсов здравоохранения [4, 5].

При обострении БА пациенты обращаются за неотложной помощью, часто нуждаются в госпитализации, включая медицинскую помощь в условиях реанимационного отделения, проведение интубации трахеи, искусственной вентиляции лёгких [3].

Фармакотерапия пациентов с ТБА является сложной, комплексной задачей. Краеугольным камнем современной персонализированной терапии ТБА является применение биологической таргетной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [6]. Раскрытие молекулярно-патологических механизмов развития заболевания позволило выделить ключевые точки приложения биологической терапии. В настоящее время в России доступны лекарственные препараты, действующие на 2 разных механизма развития БА:

- ингибиторы иммуноглобулина E (IgE; например омализумаб);
- ингибиторы интерлейкина-5 (ИЛ-5, например меполизумаб) [7].

IgE вырабатывают В-лимфоциты в результате стимуляции при первичном контакте антигенпрезентирующих клеток с Т-лимфоцитами. Далее IgE фиксируется на поверхности эффекторных клеток (сенсбилизация) и повторный контакт с антигеном приводит к дегрануляции эффекторных клеток, высвобождению гистамина, провоспалительных ферментов, продукции и высвобождению лейкотриенов, простагландинов и дальнейшей эскалации воспалительного ответа [8].

ИЛ-5, являясь гемопоэтином, оказывает влияние на созревание эозинофилов в костном мозге, стимулирует транспорт эозинофилов в очаг воспаления, при контакте с α -цепью специфических рецепторов, экспрессируемых на поверхности эозинофилов ИЛ-5, активирует эти клетки [9], стимулирует увеличение длительности их жизненного цикла. ИЛ-5 продуцируется лимфоцитами Т-хелперами второго типа (Th2s), в цитокиновом каскаде с интерлейкином 4 (ИЛ-4) и интерлейкином 13 (ИЛ-13), а также другими клетками [10], в том числе самими эозинофилами. Эозинофильное воспаление является одним из факторов ремоделирования стенок бронхов, так как в околобронхиальных тканях происходит накопление эозинофилов, повышение склонности эозинофилов к адгезии и дегрануляции [11], накопление медиаторов воспаления, деструкция тканей активированными эозинофилами [12]. При ТБА часто наблюдают повышение концентрации эозинофилов, а его наличие имеет связь с риском тяжёлых обострений [13, 14]. Избыточное эозинофильное воспаление дыхательных путей, проявляющееся эозинофилией мокроты и крови, является одной из ключевых причин тяжёлого неконтролируемого течения астмы. Стандартные фармакотерапевтические стратегии, включающие назначение высоких доз ГКС и/или омализумаба, не позволяют контролировать имеющиеся симптомы или снижать потенциальный риск обострений. Также они не обеспечивают положительные клинически значимые исходы лечения у больных тяжёлой эозинофильной астмой. Вышеопи-

санное эозинофильное воспаление дыхательных путей, наблюдаемое у 55 % больных тяжёлой астмой и обуславливающее симптомы и отсутствие контроля при аллергической и неаллергической формах заболевания, опосредовано активностью ИЛ-5. Поэтому у больных с неаллергической эозинофильной астмой, а также у части пациентов с атопической астмой и высоким уровнем эозинофилов в крови и мокроте воспаление также не поддаётся лечению препаратом антител к IgE (омализумаб) [15]. Наличием данного механизма можно объяснить неэффективность омализумаба у около 40 % пациентов с тяжёлой и средне-тяжёлой неконтролируемой астмой [16].

Являясь элементами воспалительного ответа при ТБА, IgE и ИЛ-5 могут быть по-разному выраженными в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, что обуславливает целесообразность таргетной персонализированной терапии. Так, в частности, терапия омализумабом показана при доказанном повышении уровня IgE (30-1500 МЕ/мл), а терапия меполизумабом показана при выраженной периферической эозинофилии (число эозинофилов в периферической крови больше или равно 150 клеток/мкл на момент начала терапии или больше или равно 300 клеток/мкл наблюдавшееся в течение предыдущих 12 месяцев) [2].

Омализумаб широко применяется в клинической практике и включён в Перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Однако эффективность омализумаба у пациентов с неконтролируемой астмой оценивается как отличная только у 64,3 % пациентов [16].

У части пациентов с наличием как атопического, так и эозинофильного компонентов (пересечение фенотипов ТБА) применение омализумаба не позволяет добиться контроля над БА. С появлением меполизумаба целесообразно рассмотреть возможность переключения таких пациентов с омализумаба на

новый препарат при условии оправданности и обоснованности данного выбора в условиях фиксированного бюджета на лекарственную терапию [30, 31].

Целью нашей работы являлось определение клинических и экономических последствий применения меполизумаба при тяжёлой аллергической эозинофильной бронхиальной астме у взрослых пациентов, не достигших контроля при терапии омализумабом.

Материал и методы

Для оценки клинических и экономических последствий использования меполизумаба в случаях неэффективности омализумаба было проведено целенаправленное клинико-экономическое исследование (КЭИ), дополненное анализом «влияния на бюджет» (АВБ).

В ходе КЭИ и АВБ рассматривали целевую популяцию взрослых пациентов с тяжёлой эозинофильной бронхиальной астмой и уровнем IgE 300 МЕ/мл и более, имеющих показания к назначению как омализумаба, так и меполизумаба.

Для сравнительного КЭИ была выбрана клиническая ситуация выбора между переходом на меполизумаб или отсутствием возможности перехода на другой ГИБП в случаях развития неэффективности проводимой терапии омализумабом. При проведении АВБ рассматривали затраты до и после перехода на меполизумаб (рис. 1). Отмену проводимой терапии омализумабом без переключения на меполизумаб не рассматривали так как она может привести к фатальным последствиям, то есть в аналитической модели пациенты продолжали приём омализумаба, даже если ТБА не удается контролировать.

В качестве критерия отсутствия контроля бронхиальной астмы рассматривали критерий, который был использован в РКИ: наличие двух и более клинически значимых обострений в течение 52 недель.

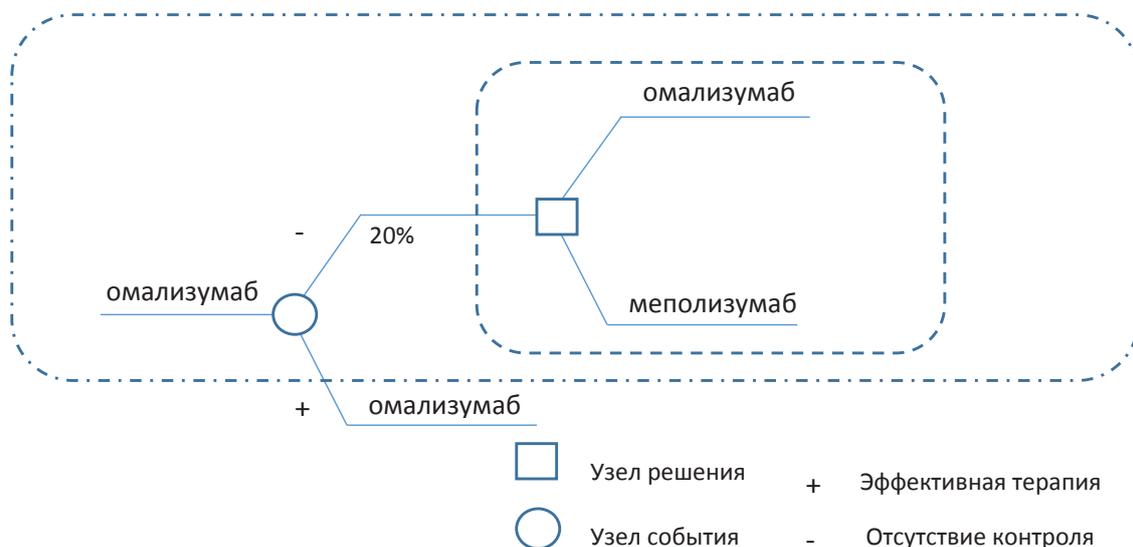


Рис. 1. Модель дерева решений для КЭИ и АВБ

Для всех рассматриваемых вариантов сравнения был проведён анализ эффективности (и безопасности) и анализ затрат.

Источником информации об эффективности (и безопасности) служили результаты опубликованных рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые были обнаружены в ходе научного информационного поиска по базам данных Medline/Pubmed, eLIBRARY, который был дополнен простым информационным поиском в Google, с использованием комбинаций поисковых слов: “mepolizumab”, “severe asthma”, “omalizumab”, “effectiveness”. Из обнаруженного массива РКИ были отобраны те, в которых рассматривалось переключение с омализумаба на меполизумаб.

Анализировали только прямые медицинские затраты. При этом стоимость базовой терапии ИГКС/ДДБА, в связи с отсутствием данных о различиях, принималась равнозначной. В связи с тем, что частота развития нежелательных явлений (НЯ) при использовании сравниваемых альтернатив не отличалась, стоимость купирования НЯ признавалась равнозначной [31]. Делали допущение, что частота обострений в случае продолжения (отсутствия пересмотра) терапии будет оставаться стабильной.

Для расчёта затрат на лекарственную терапию были использованы режимы дозирования, рекомендованные в инструкциях к применению препаратов:

- меполизумаб 100 мг 1 раз в 4 недели (1 флакон);
- омализумаб — в зависимости от уровня IgE и массы тела пациента. Для взрослых пациентов с массой тела от 70 до 150 кг и уровнем IgE более 300 МЕ/мл возможно использование следующих режимов — табл. 1.

С учётом распределения уровня IgE по данным регистра ТБА (рис. 2) при условии отсутствия данных о распределении массы тела пациентов с ТБА было сделано консервативное допущение о применении шести флаконов омализумаба каждые 4 недели терапии.

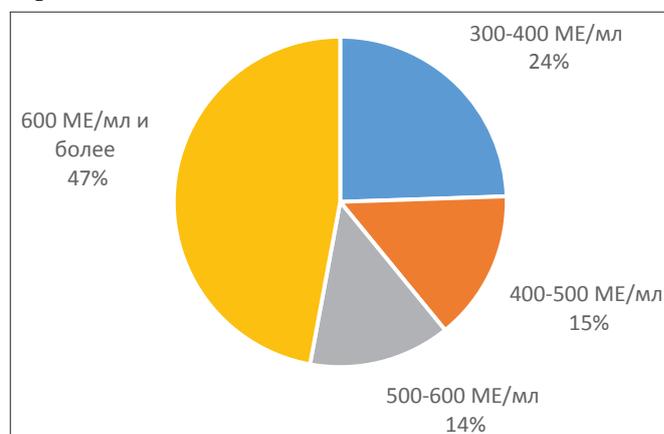


Рис. 2. Распределение пациентов, включенных в регистр ТБА по уровню IgE (уровень отсечения: не менее 300 МЕ/мл)

Информация о ценах лекарственных препаратов была получена из Государственного реестра предельных отпускных цен производителей ЖНВЛП (по состоянию на 29 сентября 2018 г.). Для меполизумаба использовали цену, которая может быть зарегистрирована производителем в случае включения лекарственного препарата в перечень ЖНВЛП. К ценам были добавлены НДС (10 %) и средняя оптовая надбавка (12 % по данным farmcom.info) (табл. 2).

Таблица 1

Режимы применения омализумаба у пациентов с массой тела от 70 до 150 кг и уровнем IgE более 300 МЕ/мл

Режим применения	Кол-во флаконов на 4 недели*	Характеристика пациентов	
		Уровень IgE, МЕ/мл	Масса тела, кг
600 мг каждые 4 недели	4	300-400	70-90
375 мг каждые 2 недели	6 (5**)	400-500	70-90
450 мг каждые 2 недели	6	300-400	90-125
		500-700	70-80
		500-600	80-90
525 мг каждые 2 недели	8* (7**)	300-400	125-150
		400-500	90-125
		600-700	80-90
		700-800	70-80
600 мг каждые 2 недели	8	400-500	125-150
		500-600	90-125
		700-800	80-90
		800-900	70-80

Примечания: * — при условии утилизации остатков; ** — при условии сохранения и разделения остатков ЛП во флаконе.

Для расчёта прямых медицинских затрат на ведение пациентов с обострением ТБА были использованы коэффициенты затратноёмкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ) [32], и базовая стоимость госпитализации больного в круглосуточный стационар (КС; 32 082,20 руб.) или в дневной стационар (ДС; 19 266,10 руб.) в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 1506 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» [33].

Под обострением понимался случая вызова скорой медицинской помощи (СМП) с последующей госпитализацией или назначением курса с ГКС (преднизолон длительностью 5 дней) с последующим амбулаторным визитом к врачу [2, 34]. Средняя стоимость одной таблетки преднизолона по 5 мг (с учётом НДС и оптовой торговой надбавки) составила 0,513 руб., а стоимость курса терапии — 31 руб. Стоимость вызова СМП и амбулаторного посещения для КЭИ и АВБ соответствовала к нормативу финансовых затрат по программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи и составляла 2 314 руб. и 1 314,8 руб. соответственно.

Для проведения АВБ принимали допущение, что часть наивных пациентов, которым будет назначен омализумаб, столкнётся с его неэффективностью. Учитывая данные о частоте неэффективности омализумаба в популяции РФ по данным Регистра пациентов с тяжёлой БА в РФ [35] — 20 %, было сделано предположение, что у 20 % из целевых наивных пациентов применение омализумаба окажется неэффективным, и им целесообразно будет назначение меполизумаба. Таким образом, в рамках Программы государственных гарантий и в соответствии с алгоритмом выбора иммунобиологического препарата для пациентов с тяжёлой БА, в частности аллергической [3], эти пациенты в рамках фиксированного бюджета могут быть переведены на терапию меполизумабом.

Число пациентов для проведения АВБ рассчитывалось согласно Регистру пациентов с тяжёлой БА в РФ [35] и частоте встречаемости оверлап-фенотипа (с уровнем IgE 300—1 000 МЕ/мл и количеством эозинофилов в крови ≥ 300 клеток / мкл) и составило 18 человек.

На основе результатов анализа «влияния на бюджет» с целью оценки полученного экономического эффекта был проведён анализ «упущенных возможностей». Было проанализировано, какое число пациентов можно дополнительно пролечить при использовании наиболее экономичной схемы терапии в рамках фиксированного бюджета. Расчёт анализа «упущенных возможностей» проводился на основе следующей формулы:

$$MFA = |ABV| / Cost (1)$$

где: *MFA* — упущенные возможности (чел.);
|ABV| — модуль значения анализа «влияния на бюджет» (руб.);
Cost — затраты системы ОМС на лечение одного пациента за *t*-период (руб./чел.)

Затраты дисконтировали на 5 % в год.

Для изучения влияния изменчивости параметров проведённого анализа на результаты исследования проведён однофакторный анализ чувствительности. В качестве изменяющихся параметров, которые влияют на результат, были выбраны такие факторы, как: стоимость упаковки ЛП, количество пациентов. Уровень неопределённости для всех исследуемых параметров был 20 %, то есть изменение базового значения параметра составляло ± 20 %.

Результаты

Допущение о равной эффективности лекарственных препаратов омализумаб и меполизумаб у пациентов, которым может быть назначен как один, так и второй лекарственный препарат или их комбинация, сделанное на основании сетевых мета-анализов, проанализированных нами ранее [19], не является справедливым для клинических ситуаций потери контроля над ТБА на фоне омализумаба. Так, в частности описаны случаи эффективного использования меполизумаба в случаях фатальной астмы, когда омализумаб уже не помогает [36]. Кроме этого, в клиническом исследовании OSMO, обнаруженного в ходе информационного научного поиска, было выявлено, что переключение на меполизумаб пациентов, которые имели 2 и более клинически значимых обострения в год на фоне омализумаба, приводило к значительному сокращению частоты обострений и улучшению функции внешнего дыхания [37]. В это многоцентровое открытое исследование были включены 145 пациентов, которые соответствовали критериям включения (приём омализумаба в течении более 4 месяцев на фоне комбинированной терапии ТБА, а также наличие двух и более обострений в год). В результате исследования показано, что клинически значимые обострения и обострения, требующие госпитализации, были менее частыми при применении меполизумаба (**1,18 и 0,19 случая/год соответственно**) по сравнению с периодом 12 месяцев до включения в исследование (**3,26 и 0,63 события/год соответственно**), что свидетельствует о снижении риска обострений на 64 и 69 %, соответственно ($p < 0,001$ для всех). Содержание эозинофилов в крови снизилось на 76 % по сравнению с исходным уровнем. В целом у 124 (86 %) пациентов наблюдались НЯ; 16 (11 %) испытывали СНЯ. Количество предотвращённых клинически значимых обострений составило 2,08 случая на одного пациента в год.

Таблица 2

Стоимость ЛП

МНН	Торговое наименование	Предельная цена производителя (без надбавки и НДС)	Цена регистрации с учётом НДС (10 %) и оптовых надбавок (12 %)
Меполизумаб	Нукала, 100 mg, N1, п/к	52 265,00	64 390,48 Р
Омализумаб	Ксолар 150 mg, N1, п/к	16 806,56	20 705,68 Р

Таблица 3

КСГ, применяемые при расчёте прямых затрат

№ КСГ	Наименование КСГ	КЗ	Код профиля	Профиль	Условие оказания помощи
204	Астма, взрослые	1,11	23	Пульмонология	КС
93	Болезни органов дыхания	0,9	23	Пульмонология	ДС

Таблица 4

Затраты на терапию пациента с омализумаб-резистентной тяжёлой БА в течении года после переключения на меполизумаб (руб.)

Лечебная тактика	Затраты на фармако-терапию	Затраты на введение ЛП (амбулаторные посещения врача)	Затраты на госпитализацию при обострениях	Затраты на амбулаторную помощь при обострениях	Сумма затрат всего
Продолжить омализумаб	1 615 043	17 092	22 435	11 830	1 666 401
Переключить на меполизумаб	837 076	17 092	6 766	4 282	865 217

Таблица 5

Результаты анализа «влияния на бюджет»

	Текущая практика	Меполизумаб	Разница
Общая сумма прямых затрат на 1 год, руб.	29 070 777,42	26 270 096,40	2 800 681,02
% снижения затрат			9,63
Количество дополнительно пролеченных пациентов на меполизумабе за 1 год			3
	Текущая практика	Меполизумаб	Разница
Общая сумма прямых затрат на 5 лет, руб.	132 154 315,25	119 422 557,96	12 731 757,29
% снижения затрат			9,63
Количество дополнительно пролеченных пациентов на меполизумабе за 5 лет			15

Помимо этого, применение меполизумаба у омализумаб-резистентных пациентов изучали в *post-hoc* анализе 2 РКИ меполизумаба — MENSA (NCT01691521) и SIRIUS (NCT01691508) [31]. Данные РКИ были выбраны в связи с возможностью извлечения данных о пациентах, у которых омализумаб был неэффективен. Критерием неэффективности считалось наличие >2 обострений в течение года. В данный анализ было включено 576 пациентов из MENSA и 135 из SIRIUS. В MENSA меполизумаб снижал частоту обострений на 57 % у пациентов с резистентностью к омализумабу и на 47 % у наивных пациентов по сравнению с плацебо. В SIRIUS меполизумаб также приводил к аналогичному снижению частоты обострений по сравнению с плацебо в обеих подгруппах. Количество НЯ было сопоставимо независимо от предшествующего использования

омализумаба. Таким образом, этот *post-hoc* анализ продемонстрировал большую эффективность меполизумаба у омализумаб-резистентных пациентов, чем у омализумаб-наивных пациентов, что также подтверждает клиническое преимущество использования меполизумаба в рассматриваемой клинической ситуации у целевого контингента пациентов.

На основании полученных результатов о частоте клинически значимых обострений и обострений, требующих госпитализации пациента, по описанной методике КЭИ были рассчитаны прямые медицинские затраты на фармакотерапию, введение лекарственного препарата в амбулаторных условиях, обострения, требующие и не требующие госпитализации, а также суммы затрат на одного пациента в год (табл. 4). Экономия затрат при переключении с омализумаба на меполизумаб составила 801 184 руб.,

или 48 %. Причём экономия достигалась как за счёт стоимости лекарственного препарата, так и за счёт предотвращения обострений ТБА. Доля затрат на фармакотерапию превышала 95 % в структуре прямых медицинских затрат.

Сопоставление суммы прямых медицинских затрат и показателей эффективности, полученных на предыдущих этапах анализа, демонстрирует явное превосходство меполизумаба: экономия затрат при повышении эффективности.

Принимая во внимание то, что по данным регистра ТБА 49,3 % пациентов было госпитализировано 2 и более раз из-за ухудшения состояния, переключение с омализумаба на меполизумаб может оказаться перспективным.

Согласно полученным результатам, переключение на меполизумаб 18 пациентов с резистентностью к омализумабу обеспечивает прямую экономию государственного бюджета 2 800 тыс. руб. уже в первый год и 12 731 тыс. руб. через 5 лет. Проведённый анализ показывает, что применение лекарственного препарата меполизумаб позволяет повысить доступность ГИБП с получением существенной экономии (табл. 5).

Анализ «упущенных возможностей», который показал, что использование меполизумаба может позволить пролечить дополнительно 3 человека за 1 год терапии и 15 человек за 5 лет внедрения анализируемого ЛП.

Таким образом, внедрение меполизумаба в терапию пациентов с тяжёлой БА приведёт к опти-

мизации расходования средств бюджета здравоохранения и позволит дополнительно обеспечить лекарственным препаратом пациентов.

Для оценки устойчивости полученных результатов анализа «влияния на бюджет» был проведён однокритериальный анализ чувствительности. Результаты анализа чувствительности выявили, что экономия при использовании меполизумаба устойчива к изменению вводных параметров (стоимости препаратов сравнения).

Выводы

Переключение пациентов с омализумаба на меполизумаб в случаях потери контроля над ТБА (более двух обострений в год) на фоне проводимой терапии приводит к экономии затрат бюджета, повышению эффективности и позволяет обеспечить таргетной терапией значительно большее количество пациентов с ТБА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Толкушин А.Г. — написание текста, Рогов В.А. — проведение расчётов анализа, Иванов Д.А. — редактирование, Погудина Н.Л. — финальное утверждение рукописи.

Конфликт интересов. Автор отрицает наличие конфликта интересов при подготовке данной статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Толкушин Александр Геннадьевич
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: tolkushin@inbox.ru
 ORCID ID: 0000-0002-6803-4763
 к. ф. н., ведущий научный сотрудник,
 ГБУ «НПЦ КИОМТ ДЗМ», Москва

Рогов Владимир Александрович
 к. ф. н., старший преподаватель, кафедра управления
 и экономики фармации, ВолГМУ

Иванов Дмитрий Андреевич
 ORCID ID: 0000-0001-7527-5840
 аспирант кафедры клинической фармакологии, РУДН,
 Москва

Погудина Наталья Леонидовна
 к. э. н., генеральный директор, Независимая исследова-
 тельская компания «РАЗУМНЫЙ ВЫБОР», Москва

Tolkushin Alexander
Corresponding author
 e-mail: tolkushin@inbox.ru
 ORCID ID: 0000-0002-6803-4763
 Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior scientific
 researcher PBI «SPC CTAMT DZM», Moscow

Rogov Vladimir
 Candidate of Pharmaceutical Sciences, senior lecturer,
 Department of management and Economics of pharmacy,
 VSMU

Ivanov Dmitry
 ORCID ID: 0000-0001-7527-5840
 Post-graduate student, RUDN, Moscow

Pogudina Natalia
 Candidate of economical sciences, CEO, Smart Choice
 independent research company, Moscow

Литература / References

1. “Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018.”
2. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. МОО Российское респираторное общество и Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, “Бронхиальная астма. Клинические рекомендации”, 2018. [Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. MOO Rossijskoe respiratornoe obshchestvo and Rossijskaya associaciya allergologov i klinicheskikh immunologov, «Bronhial'naya astma. Klinicheskie rekomendacii», 2018. (In Russ).]
3. Ассоциация аллергологов и клинических иммунологов Ассоциация русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины. Российское респираторное общество, “Согласительный документ Тяжелая бронхиальная астма», 2018. [Associaciya allergologov i klinicheskikh immunologov Associaciya russkogovoryashchih specialistov v oblasti respiratornoj mediciny. Rossijskoe respiratornoe obshchestvo, “Soglasitel'nyj dokument Tyazhelyaya bronhial'naya astma». (In Russ).]
4. Chung KF, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma TASK FORCE REPORT ERS/ATS GUIDELINES ON SEVERE ASTHMA Executive Summary. *Eur Respir J*. 2014;43:343–373.
5. Jarjour NN, et al. Severe Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012;185(4):356–362.
6. G Pelaia et al. Role of biologics in severe eosinophilic asthma — focus on reslizumab. *Ther. Clin. Risk Manag*. 2016;12:1075–1082.
7. Ненасева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее // *Cons. Medicum*. — 2016. — №11. — С.30–38. [Nenasheva N.M. Biological therapy of asthma: present and future. *Cons. Medicum*. 2016;11:30–38. (In Russ).]
8. Pepper A.N, Renz H, Casale TB, Garn H. Biologic Therapy and Novel Molecular Targets of Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2017;5(4):909–916.
9. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood*. 1992;79(12):3101–9.
10. Yu S, Kim HY, Chang Y-J, DeKruyff RH, Umetsu DT. Innate lymphoid cells and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014;133(4):943–950.
11. Weltman JK, Karim AS. IL-5: biology and potential therapeutic applications. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2000;9(3):491–496.
12. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat. Immunol*. 2015;16(1):45–56.
13. Green RH, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9347):1715–1721.
14. Ненасева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // *Практическая пульмонология*. — 2014. — №2. — С.2–11. [Nenasheva N.M. Fenotipy bronhial'noj astmy i vybor terapii. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014;2:2–11. (In Russ).]
15. Li J, et al. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. *J. Asthma*. 2017;54(3):300–307.
16. Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab. *Respir. Med*. 2006;100(11):1907–1917.
17. Yancey SW, et al. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2017;139(4):1167–1175.
18. Liu Y, Zhang S, Li D-W, Jiang S-J. Efficacy of Anti-Interleukin-5 Therapy with Mepolizumab in Patients with Asthma: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *PLoS One*. 2013;27:8(3):e59872.
19. Cockle SM, et al. Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison. *Respir. Med*. 2017;123:140–148.
20. Farah CS, et al. Mepolizumab improves small airway function in severe eosinophilic asthma. *Respir. Med*. 2019;148:49–53.
21. Basu A, et al. Economic analysis of the phase III MENSA study evaluating mepolizumab for severe asthma with eosinophilic phenotype. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res*. 2017;17(2):121–131.
22. Shimoda T, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in Japanese patients with severe eosinophilic asthma. *Allergol. Int*. 2017;66:445–451.
23. Albers FC, et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J. Asthma*. 2018;55(2):152–160.
24. Колбин А.С., Клишко Н.Н., Андреев Б.В. Клинико-экономическое обоснование применения Ксолара (омализумаб) при бронхиальной астме // *Качественная клиническая практика*. — 2008. — №2. — С.53–61. [Kolbin AS, Klimko NN, Andreev BV. Kliniko-ehkonomicheskoe obosnovanie primeneniya Ksolara (omalizumab) pri bronhial'noj astme. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2008;2: 53–61. (In Russ).]
25. Ortega HG, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N. Engl. J. Med*. 2014; 371(13). DOI: 10.1056/NEJMoal403290
26. Cazzola M, Matera MG, Levi-Schaffer F, Rogliani P. Safety of humanized monoclonal antibodies against IL-5 in asthma: focus on reslizumab. *Expert Opin. Drug Saf*. 2018;17(4): 429–435.
27. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016;150(4):789–798.
28. Куликов А.Ю. 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 AY, et al. Pharmacoeconomic analysis of therapy with reslizumab in severe eosinophilic asthma. *Pul'monologiya*. 2018;28(1):50–60. (In Russ). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-50-60.
29. Russell R, Brightling CE. Anti-IL-5 for Severe Asthma: Aiming High to Achieve Success. *Chest*. 2016;150(4):766–768.
30. Albers FC, Bourdin A, Price R, et al. Effect of Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients with History of Omalizumab Treatment. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2015;135(2): AB383.
31. Magnan A, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy*. 2016;71(9):1335–44.
32. Фонд обязательного медицинского страхования Министерство здравоохранения РФ, “Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС на 2019 г. (протокол заседания от 12 ноября 2018 г. № 66/11/15). [Fond obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya Ministerstvo zdravoohraneniya RF, “Metodicheskie rekomendacii po sposobam oplaty medicinskoj pomoshchi za schet sredstv OMS na 2019 g. (protokol zasedaniya ot 12 noyabrya 2018 g. № 66/11/15) (In Russ).]
33. Подготовлен Минздравом России 10.12.2018 г., “Постановления Правительства Российской Федерации ‘О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов. [Podgotovlen Minzdravom Rossii 10.12.2018 g., “Postanovleniya Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ‘O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2019 god i na planovyy period 2020 i 2021 godov. (In Russ).]
34. Российское респираторное общество, “Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы.” 2016. [Rossijskoe respiratornoe obshchestvo, “Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bronhial'noj astmy.” 2016. (In Russ).]
35. Белевский А.С., Вишнева Е.А., Ильина Н.И., и др. Наблюдательная программа «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (пилотный проект на примере Москвы)» // *Практическая пульмонология*. — 2017. — №1. — С.44–50. [Belevskij A.S., Vishneva E.A., Il'ina N.I., i dr. Nablyudatel'naya programma «Obshcherossijskij registr pacientov s tyazhelej bronhial'noj astmoj (pilotnyj projekt na primere Moskvy)». *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017;1:44–50. (In Russ).]
36. Menzella F, et al. Near-fatal asthma responsive to mepolizumab after failure of omalizumab and bronchial thermoplasty. *Ther. Clin. Risk Manag*. 2017;13:1489–1493.
37. Galkin D, et al. L30 Efficacy and Safety of Mepolizumab in Uncontrolled Patients with Severe Eosinophilic Asthma Following a Switch from Omalizumab (OSMO Study): Exacerbation and Safety Outcomes. 2018.