

*На правах рукописи*

ИВАНОВ ДМИТРИЙ

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ  
К ФАРМАКОТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (ФГАОУ ВО РУДН)

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Сергей Кенсаринович Зырянов**

**Официальные оппоненты:**

1. **Айсанов Заурбек Рамазанович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

2. **Авксентьева Мария Владимировна**, доктор медицинских наук, советник руководителя федерального государственного бюджетного учреждения «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России

Защита диссертации состоится «23» сентября 2021 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (РУДН) по адресу: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации по адресу: 117198, Москва, улица Миклухо-Маклая, 6.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.004

кандидат медицинских наук, доцент

**Шаваров Андрей Анатольевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма (БА) является весьма распространенным заболеванием в России и в мире в целом. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире около 300 миллионов человек имеют диагноз БА, к 2025 году это число может увеличиться еще на 100 миллионов человек. По данным эпидемиологических исследований, в России распространенность БА среди детей составляет от 5,6 до 12,1%, а среди взрослых — 5,6–7,3%. Тревожная тенденция к росту распространенности БА в России и в мире подтверждается результатами крупных эпидемиологических исследований, среди которых ISAAC I – III (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), GARD (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases) и другие исследования. На сегодняшний день, несмотря на достигнутый прогресс в определении клинических подходов к лечению, БА часто является причиной смерти трудоспособного населения. Каждый год из-за БА умирают примерно 250 тысяч человек, летальность составляет от 0,2 до 18%. По данным официальной статистики, диагноз БА в 2014 г. имел место у 1 406 493 граждан Российской Федерации, из них 1 791 человек (1,3%) умерли от данного заболевания.

БА проявляет значительную гетерогенность. В последние годы проводилось большое количество кластерных исследований, имевших целью модернизировать подходы к лечению на основании дифференцирования терапии определенных субпопуляций: фенотипов и эндотипов. Современным подходом к лечению пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) является фенотип-ориентированный подход, при котором подбор фармакотерапии осуществляется в соответствии с характером воспаления (T2 и не T2 воспаление) и с преобладающим типом клеток: нейтрофильный, эозинофильный или смешанный фенотип БА. Наиболее распространенным фенотипом ТБА является эозинофильный фенотип, который может быть характерен для аллергической и неаллергической астмы, включая пациентов с аспириновой и гормонзависимой формами. Степень эозинофилии при эозинофильном воспалении дыхательных путей коррелирует с тяжестью течения заболевания, поэтому снижение эозинофилии является одной из целей современной терапии тяжелых форм БА.

Разработка и внедрение в клиническую практику биологических препаратов для лечения тяжелых форм БА позволили не только сохранить жизнь пациентам, достичь

контроля над заболеванием, но также и уменьшить социальное и экономическое бремя заболевания.

Проведение анализа клинико-экономических аспектов применения новых технологий здравоохранения является необходимым компонентом оптимизации системы здравоохранения, инструментом рационального планирования бюджета, оценки и коррекции подходов к ведению пациентов. На сегодняшний день имеются работы, доказывающие экономическое преимущество использования таргетной биологической терапии при лечении тяжелых форм БА, появляются критерии включения биологических препаратов в схемы, уточняются научные знания о тяжелых формах заболевания. Однако комплексного сопоставления клинических и экономических последствий использования биологических препаратов в российской практической медицине пока не проведено. Клинико-экономический анализ необходим как важный компонент оптимизации национальных клинико-практических руководств, инструмент оценки фармакологического рынка, экономического анализа сегмента респираторных заболеваний системы здравоохранения в целом, что подтверждают эксперты в исследуемой области.

#### **Степень разработанности темы исследования**

Подход к подбору терапии бронхиальной астмы с учетом фенотипов является инновационным в Российской Федерации и в мире в целом. В последние пять лет рекомендации к выделению фенотипов бронхиальной астмы включены в крупнейшие согласительные мировые документы и в актуальные версии российских клинических рекомендаций. В обсуждение фенотип-ориентированного подхода к подбору антиастматических препаратов вовлечены ведущие лидеры мнений в области лечения респираторных и аллергологических заболеваний.

#### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации проведена комплексная оценка клинических и экономических последствий использования биологических лекарственных препаратов реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб, бенрализумаб для терапии эозинофильного фенотипа ТБА.

Впервые сопоставлены прямые медицинские затраты на годовой курс терапии биологическими лекарственными препаратами реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб, бенрализумаб у пациентов с эозинофильным фенотипом БА и суммы возмещения оказанной медицинской помощи из средств ОМС.

Впервые описаны диапазоны финансовых затрат и образовавшейся экономии при использовании биологических лекарственных препаратов меполизумаб и омализумаб при терапии аллергического фенотипа ТБА и при терапии омализумаб-резистентных пациентов с ТБА.

Впервые проведен анализ факторов, оказывающих влияние на экономический эффект биологических лекарственных препаратов реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб, бенрализумаб при использовании для терапии тяжелых форм БА в Российской Федерации.

### **Практическая значимость работы**

Проанализирована динамика увеличения ассортимента антиастматических лекарственных средств в Российской Федерации с 2008 по 2020 год.

При клинико-фармакологической оценке стандартной терапии были проанализированы системные риски осложнений, связанных с фармакотерапией, потенциально негативные взаимодействия назначаемых лекарственных препаратов, имеющие значение, учитывая сложность фармакологического профиля пациента-астматика. Подготовлены рекомендации по исключению рисков потенциально возможных негативных взаимодействий лекарственных препаратов стандартной терапии.

Проанализированы клинические и экономические последствия применения биологических препаратов при эозинофильном фенотипе БА, аллергическом фенотипе БА. Необходимость комплексной клинико-экономической оценки фенотип-ориентированного подхода обусловлена регистрацией и включением в перечень ЖНВЛП в 2019–2020 годах новых биологических лекарственных препаратов для терапии тяжелых форм БА. Опубликованные результаты диссертационной работы своевременно дополнили научные сведения, необходимые для адаптации инновационного фенотип-ориентированного подхода к рутинной практике отечественного здравоохранения.

Установлены категории пациентов, для которых использование реслизумаба, дупилумаба, меполизумаба имеет экономическое преимущество, произведены расчеты диапазонов медицинских затрат на терапию, экономии финансовых средств при использовании доминирующих вмешательств. Произведен расчет экономии финансовых средств при переключении омализумаб-резистентных пациентов с ТБА на меполизумаб. Полученные данные могут быть использованы при планировании объемов оказания медицинской помощи пациентам с тяжелыми формами БА.

**Цель исследования:** совершенствование принципов инновационного фенотип-ориентированного подхода в терапии БА у взрослых пациентов на основе комплексной клинико-экономической оценки.

**Задачи исследования:**

1. Исследование доступного диапазона антиастматических препаратов.
2. Клинико-фармакологическая оценка рутинной практики лечения БА в аллергологическом отделении многопрофильного стационара.
3. Клинико-экономическое исследование терапии эозинофильного фенотипа БА у взрослых.
4. Клинико-экономическое исследование терапии аллергического фенотипа БА у взрослых.
5. Клинико-экономическая оценка смены биологического препарата при перекресте аллергического и эозинофильного фенотипов БА.

**Методология и методы исследования**

В рамках работы выполнены систематический поиск авторитетной медицинской информации в базах данных, клинико-фармакологическая оценка медицинской документации пациентов, отобранной по коду МКБ J.45, произведены оценки затрат, критериев эффективности и фармакоэкономическое моделирование.

Систематический поиск авторитетной медицинской информации был проведен в базах данных Medline, EMBASE, Tripdatabase, РИНЦ. Помимо этого, происходил систематический поиск в обычных поисковых системах «Гарант» и «Консультант Плюс» для поиска и анализа нормативных и правовых финансово-экономических документов, необходимых для раскрытия темы. Работа с англоязычной литературой проведена с использованием медицинского словаря Мультитран.

Клинико-фармакологическая оценка включает анализ рациональности и безопасности назначений при ведении пациентов с БА, соответствие назначаемой в рутинной практике терапии федеральным клиническим рекомендациям, современным международным согласительным документам по терапии БА, а также адекватность терапии с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Оценка затрат, определения критериев эффективности, а также фармакоэкономического моделирования проведены по методике Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **Соответствие работы паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология». Результаты выполненного диссертационного исследования полностью соответствуют области исследования специальности: пункты 8, 16, 17, 18 паспорта специальности 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология».

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В Российской Федерации в период с 2008 по 2019 годы произошло увеличение доступного ассортимента лекарственных средств для терапии БА. Были расширены уже доступные в 2008 году фармакологические группы, а также зарегистрированы новые биологические лекарственные препараты для терапии ТБА.

2. Стандартная терапия БА в рутинной практике соответствует современным клиничко-практическим руководствам Российской Федерации, однако профиль пациента с БА характеризуется рисками, которые необходимо учитывать при персонализированном подборе терапии.

3. Использование биологических препаратов для терапии ТБА в рамках современного фенотип ориентированного подхода связано с дополнительными финансовыми затратами, однако уменьшает социальное бремя заболевания в отдаленной перспективе.

4. Выделение доминирующих вмешательств для терапии наивных пациентов с эозинофильным или аллергическим фенотипом ТБА в контексте клинических и экономических последствий позволяет увеличить доступность терапии для дополнительного количества пациентов.

5. Переключение пациентов с ТБА, резистентных к омализумабу на меполизумаб связано с образованием экономии денежных средств и возможностью увеличения доступности биологической терапии для дополнительного количества пациентов.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов определяется использованием стандартизированной методологии клиничко-экономического анализа при планировании дизайна исследования, полным сбором медицинской информации, наличием репрезентативной выборки пациентов, воспроизводимостью результатов проведенной работы.

Выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования и соответствуют цели и задачам исследования. Достоверность обоснована актом проверки первичного материала.

### **Личный вклад автора**

Автор спланировал цели и задачи, структуру работы, им проведены систематический поиск, анализ полученных данных на всех этапах исследования, интерпретация результатов и синтез выводов, выставленных на защиту. Автор исследования составлял и редактировал текст статей по теме исследования.

### **Публикации по теме диссертации**

Основные результаты, выводы и рекомендации диссертационного исследования отражены в 10 печатных работах общим объемом 39 страниц (автору принадлежит 39 страниц). Данные работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных (3 работы), и в изданиях из Перечня, рекомендованного Ученым советом РУДН/ВАК (3 работы).

### **Структура и объем работы**

Диссертационная работа изложена на 135 страницах электронного документа, включает 4 главы: литературный обзор по теме исследования, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение и интерпретация результатов, а также выводы и практические рекомендации. Компонентами работы являются исследование доступности антиастматических препаратов в Российской Федерации, ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование рациональности и безопасности фармакотерапии в рутинной практике, клинико-экономическое исследование терапии эозинофильного фенотипа ТБА, клинико-экономическое исследование терапии аллергического фенотипа ТБА, клинико-экономическое исследование использования препарата меполизумаб у омализумаб-резистентных пациентов.

Работа содержит 25 таблиц и 12 рисунков. Список литературы включает 195 источников, из которых 53 отечественных и 142 зарубежных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**В первой главе** проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации. Рассмотрены основные современные представления о молекулярно-клеточных механизмах развития заболевания, выделена проблема ТБА, представляющая значимое социальное и экономическое бремя, описаны современные тенденции в подборе клинико-фармакологических подходов к терапии пациентов с БА. Проанализирован инновационный фенотип-ориентированный подход к терапии заболевания.

**Во второй главе** диссертационной работы описаны материалы и методы проведенного исследования. В рамках исследования проведены анализ доступности антиастматической терапии, ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование рациональности и безопасности фармакотерапии в рутинной практике, клинико-экономическое исследование терапии эозинофильного фенотипа ТБА, клинико-экономическое исследование терапии аллергического фенотипа ТБА, клинико-экономическое исследование использования препарата меполизумаб у омализумаб-резистентных пациентов.

Объектом исследования являлись: нормативная медицинская документация (стандарты лечения, клинические рекомендации); медицинская документация аллергологического отделения многопрофильного стационара (истории болезни пациентов с БА); нормативные и правовые документы, связанные с регуляцией лекарственного обеспечения в Российской Федерации; печатная версия Государственного реестра лекарственных средств; инструкции по применению лекарственных препаратов; методические рекомендации Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**В третьей главе** диссертационной работы представлены результаты собственных исследований.

### **Анализ доступности антиастматической терапии**

На момент исследования в Государственном реестре лекарственных средств были выделены 10 фармакологических групп, используемых при лечении БА. Значительно увеличилось количество противоастматических лекарственных средств (с 247 до 728 наименований с учетом дозировок и лекарственных форм) по сравнению с 2008 годом. Количество лекарственных препаратов отечественного производства с 2008 года

увеличилось с 97 до 331 (с 39,3% до 45,6%). Первые три фармакологические группы, имеющие наибольшие доли в структуре ассортимента, остались те же и в том же порядке: системные глюкокортикостероиды, топические глюкокортикостероиды, метилксантины. Доля системных глюкокортикостероидов сохранила доминирующее положение, хотя и снизилась с 28,7% до 25,3%. Произошло изменение доли топических глюкокортикостероидов с 17,4% до 17,5%. Доля метилксантинов снизилась с 16% до 12,7%. На момент исследования в Российской Федерации зарегистрированы пять биологических препаратов для терапии тяжелых форм БА: омализумаб, реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб.

### **Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование рациональности и безопасности фармакотерапии в рутинной практике**

В рамках ретроспективного исследования назначений антиастматической терапии проанализирована 331 история болезни. Подбор лекарственной терапии в рутинной практике является рациональным, однако профиль пациента-астматика характеризуется потребностью в большом количестве назначаемых лекарственных препаратов (в среднем 5,7 на одного человека), частой коморбидностью (Таблица 1), наличием рисков нежелательных реакций препаратов, рисков прогрессирования сопутствующих заболеваний под влиянием антиастматической терапии.

Таблица 1 – Структура коморбидности исследованной выборки пациентов с БА

<b>Коморбидные состояния</b>	<b>Количество случаев, доля от общего количества случаев</b>
Сердечно-сосудистые заболевания	121 (36,6%)
Заболевания почек	41 (12,4%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	69 (20,8%)
Патология эндокринной системы	27 (8,2%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	16 (4,8%)

#### **Источник: Собственные расчеты**

Помимо этого, установлено наличие рисков потенциально негативных лекарственных взаимодействий при назначении стандартной антиастматической терапии (Рисунок 1). Потенциально возможные опасные лекарственные взаимодействия выявлены в 79 историях, в том числе 2 и более – в 15 историях.

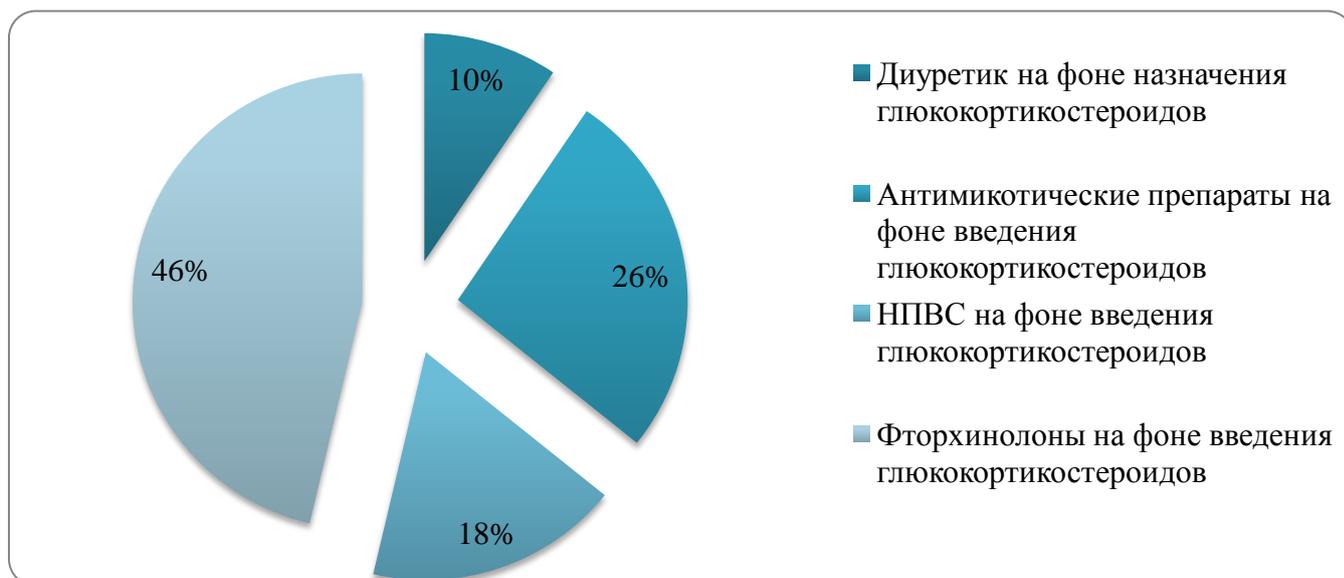


Рисунок 1 – Потенциально возможные опасные лекарственные взаимодействия при назначении стандартной терапии БА

### **Клинико-экономическое исследование терапии эозинофильного фенотипа тяжелой бронхиальной астмы**

В ходе клинико-экономического анализа препаратами сравнения были выбраны реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб и бенрализумаб. Для определения клинических и экономических последствий использования данных препаратов были проведены фармакоэкономическое моделирование и систематический поиск информации в медицинских базах данных. На основании результатов проведенного поиска отобраны систематические обзоры и метаанализы, в которые были включены реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб. Установлено, что клиническая эффективность по четырем основным критериям, являющимся первичными точками клинических исследований (риск развития клинически-значимых обострений на фоне терапии, влияние терапии на функцию легких, на контроль по опроснику ACQ-5, на качество жизни по опроснику AQLQ), у пациентов с эозинофильным фенотипом ТБА для препаратов сравнения является сопоставимой. Таким образом, дальнейшие расчеты проводили методом минимизации затрат.

Так как назначение реслизумаба происходит по весу пациентов, этот фактор был учтен в построении фармакоэкономической модели. В анализе минимизации затрат были учтены прямые медицинские затраты на годовой курс терапии каждым из препаратов сравнения (Таблица 2).

Помимо этого, были рассчитаны суммы возмещения оказанной медицинской помощи из средств ОМС по стандартной методологии. Возмещение за один

законченный случай лечения тяжелой эозинофильной БА для взрослого пациента в дневном стационаре составляет 119 535,5 рубля, в круглосуточном стационаре 120 716,9 рубля. Затраты плательщика составляют для бенрализумаба 965 735, 1 рубля в круглосуточном стационаре или 956 284,1 рубля в дневном стационаре, для меполизумаба, реслизумаба и дупилумаба затраты одинаковы и составляют в круглосуточном стационаре 1 569 319,6 рубля, в дневном стационаре 1 553 961,7 рубля. Далее был проведен анализ влияния на бюджет каждым из препаратов сравнения для гипотетической группы численностью в 1000 человек.

Таблица 2 – Анализ минимизации затрат при терапии эозинофильного фенотипа ТБА препаратами сравнения

<b>Лекарственный препарат</b>	<b>Стоимость курса терапии, руб.</b>	<b>Соотношение затрат в процентном выражении, %</b>	<b>Соотношение затрат в денежном выражении, руб.</b>
<b>Для пациентов с массой ниже 70 кг</b>			
Реслизумаб	655 601,5	100,0	0,0
Меполизумаб	837 076,2	127,7	181 474,7
Бенрализумаб	1 219 705,3	186,0	564 103,8
Дупилумаб	799 755,3	122,0	144 153,8
<b>Для пациентов с массой 70–110 кг</b>			
Реслизумаб	983 402,3	123,0	183 647,0
Меполизумаб	837 076,2	104,7	37 321,0
Бенрализумаб	1 219 705,3	152,5	419 950,1
Дупилумаб	799 755,3	100,0	0,0
<b>Для пациентов с массой выше 110 кг</b>			
Реслизумаб	1 311 203,0	164,0	511 447,7
Меполизумаб	837 076,2	104,7	37 321,0
Бенрализумаб	1 219 705,3	152,5	419 950,1
Дупилумаб	799 755,3	100,0	0,0

При проведении анализа чувствительности при равновеликом колебании стоимости годового курса попарно для всех препаратов сравнения и доминирующего препарата на 5%, 10% и 20% происходило соразмерное смещение результатов в

диапазоне от -20 000 до 800 000 рублей для различных пар препаратов. Результаты анализа чувствительности свидетельствуют о том, что наибольшим влиянием на модель обладают цены препаратов сравнения.

### **Клинико-экономическое исследование терапии аллергического фенотипа бронхиальной астмы**

Препаратами сравнения для терапии аллергического фенотипа БА были выбраны омализумаб и меполизумаб. В ходе клинико-экономического анализа был проведен систематический поиск информации в базах данных. На основании работ (систематические обзоры и метаанализы Nacheф и соавторов, Cockle и соавторов) были установлены сопоставимость клинической эффективности препаратов сравнения. При построении фармакоэкономической модели было учтено, что назначаемая дозировка омализумаба зависит от уровня иммуноглобулина Е пациента. В ходе одностороннего детерминистического анализа чувствительности была проведена оценка достоверности полученных результатов. Фактора, колебание которого изменило бы результат на противоположный, обнаружено не было.

### **Клинико-экономическое исследование использования препарата меполизумаб у омализумаб-резистентных пациентов**

В данном клинико-экономическом исследовании были сопоставлены клинические и экономические последствия при переключении на меполизумаб пациентов, которые имели 2 и более клинически-значимых обострения в год на фоне терапии омализумабом. На основании полученных результатов о частоте клинически значимых обострений и обострений, требующих госпитализации пациента, были рассчитаны прямые медицинские затраты на фармакотерапию, введение лекарственного препарата в амбулаторных условиях, терапию обострений, требующих госпитализации и не требующих госпитализации, а также суммы затрат на одного пациента в год (Таблица 3). Экономия затрат при переключении с омализумаба на меполизумаб составила 801 184 рубля, или 48%. 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.

Таблица 3 – Экономия средств при переключении омализумаб-резистентных пациентов с ТБА на меполизумаб

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

В четвертой главе диссертационной работы представлены обсуждение и интерпретация результатов. В ходе клинико-экономического исследования терапии эозинофильного фенотипа ТБА установлено, что внедрение биологической терапии для терапии эозинофильного фенотипа ТБА потребует увеличения затрат на сумму от 655,6 миллионов рублей до 1 311,2 миллионов рублей на тысячу пациентов в год. При выборе не доминирующего в подгруппе из четырех возможных вмешательств происходит дополнительное приращение затрат от 37,3 миллиона рублей (4,7%) до 564,1 миллиона рублей (86%). Использование реслизумаба у пациентов массой тела менее 70 килограмм приводит к экономии бюджета в диапазоне от 144,1 миллиона рублей до 564,1 миллиона рублей. Использование дупилумаба в подгруппе пациентов с массой тела от 70 до 110 килограмм приводит к экономии бюджета от 37,3 миллиона рублей до 419,9 миллиона рублей. Использование дупилумаба у пациентов с массой тела более 110 килограмм приводит к экономии от 37,3 миллиона рублей до 511,4 миллиона рублей.

На основании результатов клинико-экономического исследования терапии аллергического фенотипа ТБА сделано заключение о возможности сэкономить в среднем 939 471 рубль или 53% на одного пациента из целевой популяции в год. Стоимость курса терапии меполизумабом почти в 2 раза ниже по сравнению с омализумабом. В зависимости от дозы омализумаба экономия может составить 777 967 рублей и 1 316 315 рублей или 48% и 61% для доз 375-450 мг и 525-600 мг

соответственно. Таким образом, при замене омализумаба на меполизумаб можно пролечить в 2 раза больше пациентов при том же фиксированном уровне финансирования.

Учет затрат, связанных с потреблением ресурсов здравоохранения, увеличивает сумму экономии при использовании меполизумаба потому, что использование омализумаба требует в 2 раза больше инъекционных процедур. Эти компоненты прямых медицинских затрат составляли 33 054 рубля и 52 752 рубля на одного пациента в год при использовании меполизумаба и омализумаба соответственно. Сумма прямых медицинских затрат составила 870 130 рублей и 1 852 063 рубля для меполизумаба и омализумаба соответственно. Экономия прямых медицинских затрат при применении меполизумаба составила 959 170 рублей на одного пациента в год или 52%.

Согласно результатам клинико-экономического исследования терапии омализумаб-резистентных пациентов, переключение на меполизумаб 18 пациентов с резистентностью к омализумабу обеспечивает прямую экономию государственного бюджета в 2 800 000 рублей уже в первый год и 12 731 000 рублей через 5 лет. Проведенный анализ показывает, что применение лекарственного препарата меполизумаб позволяет повысить доступность ГИБП с получением существенной экономии. Использование меполизумаба может позволить пролечить дополнительно 3 человека за 1 год терапии и 15 человек за 5 лет.

Таким образом, в ходе проведения клинико-экономического исследования применения фенотип-ориентированного подхода терапии БА были сделаны следующие выводы:

## **ВЫВОДЫ**

1. В Российской Федерации на момент исследования доступными являются десять фармакологических групп антиастматических лекарственных препаратов. В структуре ассортимента преобладают следующие фармакологические группы: системные глюкокортикостероиды, топические глюкокортикостероиды и метилксантины. В период с 2008 по 2020 годы произошел рост сегмента рынка антиастматических препаратов, также был увеличен перечень доступных для фенотип-ориентированной таргетной терапии ТБА биологических препаратов: зарегистрированы и введены в перечень жизненно-необходимых и важнейших препаратов омализумаб, реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб.
2. В ходе проведения клинико-фармакологической оценки назначений пациентам с

диагнозом БА установлено, что подбор лекарственной терапии в рутинной практике является рациональным, однако профиль пациента-астматика характеризуется потребностью в большом количестве назначаемых лекарственных препаратов (в среднем 5,7 на одного человека), частой коморбидностью (68%), наличием рисков нежелательных реакций препаратов, рисков прогрессирования сопутствующих заболеваний под влиянием антиастматической терапии. Помимо этого, установлено наличие рисков потенциально негативных лекарственных взаимодействий при назначении стандартной антиастматической терапии.

3. Для терапии эозинофильного фенотипа ТБА имеют показания согласно инструкции по применению реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб и бенрализумаб. При проведении клинико-экономического исследования установлено, что эффективность данных препаратов в терапии эозинофильного фенотипа БА является сопоставимой, методы создают дополнительные затраты для плательщика в диапазоне 1 553 961,7 – 1 569 319,6 рубля, с позиции медицинской организации маржинальность вмешательств различается: стоимость курса бенрализумабом выше суммы возмещения плательщиком стоимости оказанной медицинской помощи. При проведении анализа минимизации затрат с позиции медицинской организации установлено, что реслизумаб доминирует при использовании у пациентов с массой тела до 70 килограмм, однако при использовании у пациентов с массой тела выше 70 килограмм доминирующим вмешательством является дупилумаб. Использование доминирующего вмешательства позволяет создать сокращение затрат в пределах 22–86%, в натуральном выражении от 144 153,8 рубля до 564 103,8 рубля, во второй соответственно 4,7–52,5% (от 37 321 до 419 950,1 рубля).
4. При проведении клинико-экономического исследования терапии аллергического фенотипа ТБА омализумабом и меполизумабом установлено, что сумма прямых медицинских затрат составила 870 130 рублей и 1 852 063 рубля для меполизумаба и омализумаба соответственно. Экономия прямых медицинских затрат при применении меполизумаба составила 959 170 рублей на одного пациента в год или 52%. Применение меполизумаба вместо омализумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной аллергической БА, которым может быть назначен омализумаб в режиме 1 раз в 2 недели или меполизумаб 1 раз в 4 недели, приводит к экономии прямых медицинских затрат на лекарственные препараты.
5. Применение меполизумаба у пациентов с ТБА, резистентной к применению омализумаба, позволит сократить расходы бюджета и приведёт к увеличению

эффективности проводимого лечения. В результате анализа затрат выявлено, что переключение на меполизумаб приводит к существенной экономии: сумма прямых медицинских затрат составила 865 217 и 1 666 401 рубль на одного пациента в год при переключении на меполизумаб и при продолжении использования омализумаба соответственно. Анализ «влияния на бюджет» продемонстрировал экономию средств системы ОМС при лечении с применением меполизумаба в рамках анализируемой когорты пациентов (n=18) на 2,8 миллионов рублей в первый год и 12,7 миллиона рублей через 5 лет. Анализ «упущенных возможностей» показал, что использование меполизумаба может позволить пролечить дополнительно 3 человека за один год терапии и 15 человек за пять лет терапии.

### **Практические рекомендации**

1. При ведении пациентов с БА рекомендован контроль потенциально негативных лекарственных взаимодействий, таких как одновременное назначение антимикотиков из группы азолов, петлевых диуретиков, фторхинолонов, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств с системными глюкокортикостероидами, а также комплексная динамическая оценка назначений с учетом индивидуальных факторов риска.
2. При отсутствии индивидуальных факторов, влияющих на выбор биологической терапии при тяжелой эозинофильной БА, рекомендовано использование реслизумаба для терапии пациентов с массой тела менее 70 килограмм, дупилумаба для пациентов с массой тела более 70 килограмм.
3. При отсутствии индивидуальных факторов, влияющих на выбор биологической терапии, рекомендовано использование меполизумаба для терапии наивных и омализумаб-резистентных пациентов с тяжелой аллергической БА.
4. Использование биологических препаратов для фенотип-ориентированной терапии ТБА ассоциировано с различной маржинальностью для медицинской организации, поэтому использование нескольких препаратов может частично уравновешивать затраты медицинской организации и суммы возмещения, выделенные плательщиками.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Зырянов, С.К. Клинико-экономическое сравнение использования препаратов реслизумаб, меполизумаб и бенрализумаб в терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы / С.К. Зырянов, С.Н. Авдеев, Д.А. Иванов, М.В. Журавлева, Н.П. Княжеская, Н.В. Матвеев, Н.М. Ненашева, Д.С. Фомина, М.Ю. Фролов // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 12. – С. 172–179.
2. Иванов, Д. Клинико-фармакологическая оценка терапии бронхиальной астмы в многопрофильном стационаре / Д. Иванов, О. Трунова, С. Зырянов // Аллергология и иммунология. – 2018. – Т. 19. – С. 166–167.
3. Иванов, Д.А. Количественная и качественная оценка диапазона доступных российским потребителям противоастматических средств / Д.А. Иванов, М.Б. Кубаева, С.К. Зырянов // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2019. – № 1. – С. 38–39.
4. Толкушин, А.Г. Клинико-экономический анализ лечения взрослых пациентов с тяжелой аллергической эозинофильной бронхиальной астмой: меполизумаб и омализумаб / А.Г. Толкушин, Н.Л. Погудина, Д.А. Иванов, И.В. Демко // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2019. – № 1. – С. 74–85.
5. Толкушин, А.Г. Фармакоэкономический анализ применения меполизумаба у омализумаб-резистентных пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / А.Г. Толкушин, В.А. Рогов, Д.А. Иванов, Н.Л. Погудина // Качественная клиническая практика. – 2019. – Т. 1. – С. 66–73.
6. Ivanov, D. Availability of pharmacotherapy for bronchial asthma with regard to the phenotype in the hospital: an analysis of routine practice / D. Ivanov, S. Zyryanov, O. Butranova // SCIENCE4HEALTH 2019. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы X Международной научной конференции. – Москва, РУДН, 25–27 апреля 2019. – С. 91.
7. Ivanov, D. PRS14 The IMPACT of heart failure on the economic burden of various phenotypes of bronchial obstructive diseases / D. Ivanov, M. Tagirova, A. Al-Rajavi, E. Korovyakova, S. Zyryanov // Value in Health. Regional Issues. – 2020. – Vol. 22. – P. 101.
8. Kubaeva, M.B. Optimization of clinical and pharmacological approaches to the treatment of patients with Bronchial Asthma / M.B. Kubaeva, D.A. Ivanov, S. K. Zyryanov // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. – 2020. – Vol. 10, № 3. – P. 111–114.
9. Tolkushin, A. PRS47 Minimizing the cost of biologic medicines in severe asthma / A. Tolkushin, D. Ivanov, N. Pogudina // Value in Health. – 2020. – Vol. 22. – P. 880–881.
10. Zyryanov, S. PRS13 market access of asthma and COPD medications as a tool to increase drugs availability in Russian Federation / S. Zyryanov, O. Butranova, D. Ivanov, O. Khubiev // Value in Health. Regional Issues. – 2020. – Vol. 22. – P. 101.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА	–	Бронхиальная астма
РКИ	–	Рандомизированное клиническое исследование
КЭИ	–	Клинико-экономическое исследование
ИЛ-5	–	Интерлейкин 5
ИГКС	–	Ингаляционные глюкокортикостероиды
ДДБА	–	Длительно действующие бета адреномиметики
ОФВ 1	–	Объем форсированного выдоха за 1 секунду
ТБА	–	Тяжелая бронхиальная астма
ТН	–	Торговое название
ФБГУ ЦЭКМП МЗ РФ	–	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ACQ-5	–	Asthma Control Questionnaire
AQLQ	–	Asthma Quality of Life Questionnaire
QALY	–	Качественно-сохраненные годы жизни (Quality-adjusted life years)
IgE	–	Иммуноглобулин E
FDA	–	Управление по контролю над продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration)
EMA	–	Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency)
GINA	–	Глобальная инициатива по бронхиальной астме, международный согласительный документ (Global Initiative for Asthma)
PRISMA-P	–	Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis for Protocols
SGRQ	–	St George Respiratory Questionnaire

**Иванов Дмитрий (Республика Казахстан)**

**Клинико-экономическая оценка современных подходов к фармакотерапии различных фенотипов бронхиальной астмы**

За десятилетний период в России установлено расширение доступного диапазона антиастматических ЛС. Группа биологических противовоспалительных ЛС включает омализумаб, реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб, бенрализумаб. На этапе ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования рациональности и безопасности фармакотерапии БА, на основании изучения историй болезни 331 пациента с БА, выявлены риски стандартной терапии. В ходе исследования проанализированы клинические и экономические последствия применения новых биологических ЛС при эозинофильном, аллергическом фенотипе ТБА. Была рассчитана экономия финансовых средств при переключении омализумаб-резистентных пациентов с ТБА на меполизумаб. Использование доминирующего вмешательства ассоциировано с экономией финансовых средств и повышением доступности терапии для дополнительного числа пациентов.

**Ivanov Dmitriy (The Republic of Kazakhstan)**

**Clinical and economic assessment of modern approaches to pharmacotherapy of various phenotypes of bronchial asthma**

Over a ten-year period, an expansion of the available range of anti-asthma drugs has been established in Russia. The group of biological anti-inflammatory drugs includes omalizumab, reslizumab, mepolizumab, dupilumab, benralizumab. At the stage of a retrospective pharmacoepidemiological study of the rationality and safety of BA pharmacotherapy, based on the study of the case histories of 331 patients with asthma, the risks of standard therapy were identified. The study analyzed the clinical and economic consequences of the use of new biological drugs for eosinophilic, allergic severe asthma phenotype. Financial savings were calculated in case of switching omalizumab-resistant severe asthma patients to mepolizumab. The use of the dominant intervention is associated with financial savings and the increase of availability of therapy for an additional number of patients.