

**В.И. Игнатьева<sup>1, 2</sup>, М.В. Авксентьева<sup>1, 2</sup>, О.Ю. Реброва<sup>3, 4</sup>, К.В. Герасимова<sup>2</sup>, И.Г. Солдатова<sup>1, 4, 5</sup>, Г.А. Асмолова<sup>4, 5</sup>, Л.Л. Панкратьева<sup>5, 6</sup>, Е.А. Дегтярёва<sup>7, 8</sup>, Д.Ю. Овсянников<sup>7, 8</sup>**

<sup>1</sup> Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

<sup>3</sup> Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>5</sup> Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация

<sup>6</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России, Москва

<sup>7</sup> Детская инфекционная клиническая больница № 6, Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

## Клинико-экономический анализ результатов программы иммунопрофилактики РСВ-инфекции в эпидемический сезон 2012/2013 гг. в Москве

### Контактная информация:

Игнатьева Виктория Игоревна, Master of Public Health, научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС

Адрес: 117335, Москва, а/я 88, тел.: (495) 545-09-27, e-mail: ignateva@hta-rus.ru

Статья поступила: 12.06.2013 г., принята к печати: 18.11.2013 г.

**Введение.** Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является одной из ведущих причин заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП) в раннем детском возрасте. У отдельных групп детей риск развития тяжелых форм заболевания, требующих госпитализации, лечения в условиях реанимационных отделений, подключения искусственной вентиляции легких, а также способных привести к летальному исходу, значительно выше, чем во всей остальной популяции. Для профилактики РСВ-инфекции у таких детей применяется паливизумаб, доказавший свою высокую эффективность и хорошую переносимость в многочисленных клинических испытаниях. **Цель** — проведение клинико-экономической оценки использования паливизумаба для профилактики РСВ-ассоциированных ИНДП у детей, относящихся к группам с высоким риском тяжелого течения данной патологии, в рамках очередного этапа программы иммунопрофилактики РСВ-инфекции, реализованной в г. Москве в сезон 2012/2013 гг. **Материалы и методы.** В рамках исследования был проведен детальный анализ результатов иммунопрофилактики ИНДП паливизумабом в выборке из 189 регистрационных карт, содержащих информацию о детях, получивших от 3 до 5 инъекций препарата. На основании результатов ранее проведенных исследований течения РСВ-ассоциированных ИНДП в модели было рассчитано ожидаемое число госпитализаций и смертей в данной группе детей при отсутствии иммунопрофилактики. Определены затраты на данную группу детей при проведении иммунопрофилактики паливизумабом и без нее, рассчитаны затраты на 1 год сохраненной жизни и предотвращенный экономический ущерб благодаря снижению младенческой смертности. **Результаты.** Использование паливизумаба в наблюдаемой группе, вероятно, позволило предотвратить 39 случаев госпитализаций, в том числе 13 с оказанием медицинской помощи в отделении реанимации и интенсивной терапии, и 1 случай смерти. Затраты на проведение иммунопрофилактики в изучаемой группе составили 33 518 514,60 руб., а ожидаемые расходы при отсутствии иммунопрофилактики — 1 698 103,90 руб. Показатель приращения эффективности затрат составил 461 165,37 руб. на сохраненный год жизни, что лишь незначительно выше величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения в 2012 г. по РФ (437 476,22 руб.) и существенно ниже 3-кратного ВВП на душу населения (1,3 млн руб.) — величины, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения в качестве порога экономической целесообразности применения технологий сохранения здоровья. Предотвращенный экономический ущерб за счет сохранения жизни 1 ребенка — 29 760 927,36 руб. **Заключение.** Использование паливизумаба для профилактики РСВ-ассоциированных ИНДП следует считать клинически и экономически обоснованным.

**Ключевые слова:** респираторно-синцитиальный вирус, иммунопрофилактика, паливизумаб, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (6): 17–26)

**V.I. Ignatyeva<sup>1, 2</sup>, M.V. Avksentyeva<sup>1, 2</sup>, O.U. Rebrova<sup>3, 4</sup>, K.V. Gerasimova<sup>2</sup>, I.G. Soldatova<sup>1, 4, 5</sup>, G.A. Asmolova<sup>4, 5</sup>, L.L. Pankratyeva<sup>5, 6</sup>, E.A. Degtareva<sup>7, 8</sup>, D.U. Ovsannikov<sup>7, 8</sup>**

<sup>1</sup> Russian Presidential Academy of National Economy and State Service, Moscow

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health

<sup>3</sup> National Center for Evaluating Medical Technologies, Moscow

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>5</sup> Filatov City Child Hospital № 13, Moscow City Health Department

<sup>6</sup> Rogachev Federal Scientific and Clinical Center of Child Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Ministry of Health

<sup>7</sup> Child Isolation Clinical Hospital № 6, Moscow

<sup>8</sup> Russian University of People's Friendship, Moscow

## ВВЕДЕНИЕ

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является одной из ведущих причин заболеваемости в раннем детском возрасте. По данным Всемирной организации здравоохранения, РСВ является причиной четырех миллионов смертей ежегодно во всем мире среди детей в возрасте до 5 лет [1]. По данным российского эпидемиологического исследования, РСВ — главный этиологический фактор, обуславливающий госпитализации детей младше двух лет с инфекциями нижних дыхательных путей [2].

Адекватного этиопатогенетического лечения РСВ не существует; как правило, у инфицированных детей проводится только симптоматическая терапия [3].

В большинстве случаев РСВ-инфекция протекает относительно легко, но существуют отдельные группы детей, у которых риск развития тяжелых форм заболевания, требующих госпитализации, проведения лечения в условиях реанимационных отделений с применением искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также способных привести к летальному исходу, значительно выше, чем в остальной популяции. К таким группам риска относятся недоношенные дети (гестационный возраст  $\leq 35$  нед), дети с бронхолегочной дисплазией (БЛД) и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (ВПС) [4]. Во многих странах мира для профилактики РСВ-инфекции у таких детей применяется паливизумаб (Синагис), доказавший свою высокую эффективность и хорошую переносимость в многочисленных клинических исследованиях. Вышедший в 2013 г. Кокрановский систематический обзор обобщил результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) паливизумаба и подтвердил, что применение этого препарата статистически значимо снижает частоту госпитализаций по поводу РСВ-инфекции среди детей из групп высокого риска развития заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП) [5]. Ранее

в другом систематическом обзоре и метаанализе РКИ, когортных исследованиях, проведенных в 2011 г., было показано, что профилактика РСВ-инфекции среди недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 нед статистически значимо снижает общую младенческую смертность (в 4,3 раза) и частоту госпитализаций в связи с РСВ-инфекцией (в 2,9 раза) [6]. В ряде стран ведутся регистры пациентов, получающих паливизумаб (самый крупный — канадский — содержит сведения более чем о 13 тыс. пациентах); анализ сведений из них демонстрирует низкую частоту РСВ-инфекции и ассоциированных с нею госпитализаций среди иммунизированных пациентов, а также снижение частоты госпитализированной заболеваемости по сравнению с историческим контролем [7].

В Москве городская программа иммунопрофилактики РСВ-инфекции у недоношенных детей, детей с БЛД и ВПС препаратом паливизумаб инициирована в сезон 2011/2012 гг. При этом было зафиксировано снижение частоты ИНДП и обусловленных ими госпитализаций по сравнению с началом эпидсезона острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) 2011/2012 гг. (когда иммунизация еще не проводилась) в 4,6 и 4,8 раз. Ни в одном случае из 4 у пациентов, иммунизированных паливизумабом и госпитализированных с ИНДП, госпитализация не была связана с РСВ-инфекцией. Установлен также высокий уровень безопасности препарата: ни у одного пациента не отмечено каких-либо серьезных нежелательных явлений [8].

Экономическая оценка применения паливизумаба в отечественных условиях проводилась только путем моделирования [9], что определяет актуальность настоящего исследования.

**Целью** настоящего исследования было проведение клинико-экономической оценки использования паливизумаба для профилактики ИНДП у детей, относящихся

## A Clinical and Economical Analysis of the Results Produced by the Program of RSV-Infection Prophylaxis During the Epidemiological Season of 2012/2013 in Moscow

**Introduction.** The respiratory syncytial virus (RSV) is one of the main causes of lower respiratory tract infections (LRTI) in children. Some groups of children have a much higher risk (compared to the rest of the population) of developing severe forms of the illness, which require hospitalization, emergency treatment, ALV, and are capable of leading to lethal outcomes. In such groups palivizumab is being used for RSV prophylaxis. It has proven to be efficient and a highly tolerable in different clinical trials. Goal — to assess (economically and clinically) the usage of palivizumab as a means of RSV-associated LRTI prophylaxis in children belonging to the risk groups subject to severe forms of this pathology. The study is part of the Moscow RSV-immunoprophylaxis program of 2012/2013. **Materials and methods.** A detailed analysis of LRTI prophylaxis (with palivizumab) results was conducted during the course of the study, which included a sample of 189 registration cards containing information about children who had received 3–5 palivizumab injections. An expected mortality and hospitalization rate in the case of absent immunoprophylaxis was calculated for this group of children based on the previous results obtained from studies of RSV-associated LRTI courses. The expenses for treating this group of children with palivizumab and without it were also determined, the expenses of DALY were calculated as well as the reduction in the economical damage due to the decrease in child mortality. **Results.** It is probable that the usage of palivizumab in the observed group made it possible to prevent 39 hospitalisation cases (including 13 cases of emergency) and 1 death. The expenses of immunoprophylaxis for the observed group totaled at 33 518 514.60 rubles while the expected expenses without the immunoprophylaxis would be 1 698 103.90 rubles. The cost effectiveness increase index was 461 165.37 rubles per 1 year of preserved live which is just over the national GDP per person for Russia in 2012 (437 476.22 rub) and substantially lower than the 3-fold GDP per person (1.3 million rub) — the digit that WHO recommends as the borderline of economical expediency for healthcare technologies. The economical damage prevented through saving 1 child life, amounted to 29 760 927.36 rubles. **Conclusion.** Using palivizumab for RSV-associated LRTI immunoprophylaxis can be considered economically grounded.

**Key words:** respiratory syncytial virus, immunoprophylaxis, palivizumab, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (6): 17–26)

к группам с высоким риском тяжелого течения данной патологии, в рамках программы иммунопрофилактики РСВ-инфекции, реализованной в Москве в сезон 2012/2013 гг.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках исследования было проведено сравнение исходов и затрат на группу детей с высоким риском тяжелого течения РСВ-ассоциированной ИНДП при проведении иммунопрофилактики паливизумабом и смоделированных аналогичных показателей для этой же группы при условии отсутствия программы иммунопрофилактики<sup>1</sup>. Определено число предотвращенных смертей и рассчитан предотвращенный экономический ущерб.

Для анализа результатов программы иммунизации был проведен сбор сведений о характеристиках детей, включенных в программу иммунопрофилактики РСВ-ассоциированных ИНДП в г. Москве в 2012–2013 гг., эффективности и безопасности применения препарата паливизумаб по набору критериев. На каждого включенного в программу ребенка заполнялась индивидуальная карта, содержащая информацию о состоянии ребенка при выписке из стационара после первичной госпитализации и в момент каждого введения паливизумаба, сведения о числе ОРВИ, оказанной в связи с этим

медицинской помощи (вызовы врача, вызовы скорой помощи), госпитализациях и их причинах в периоды между введениями.

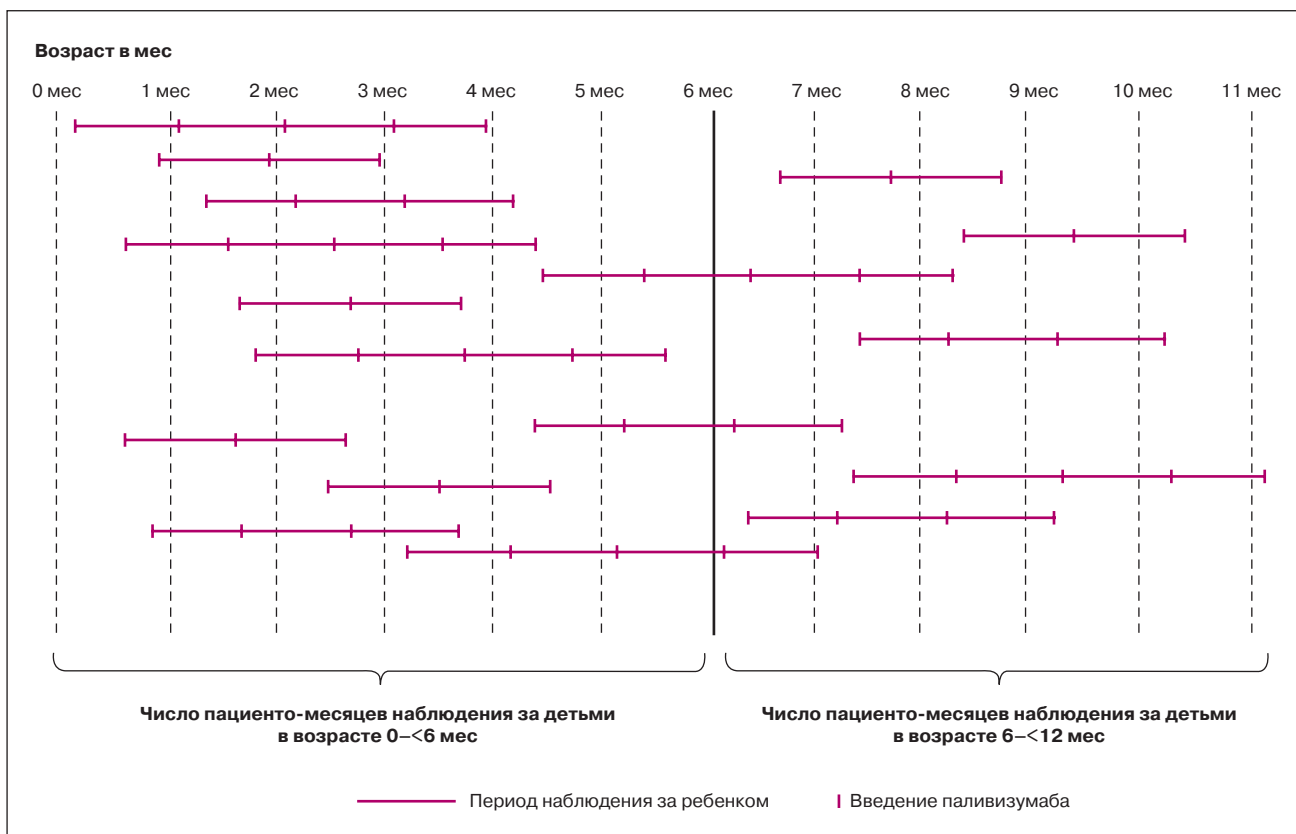
Для целей настоящего исследования были использованы следующие данные индивидуальных карт детей, получивших 3–5 введений паливизумаба (всего 189 детей, 36% всех иммунизированных в сезон 2012/2013 гг.):

- число введений паливизумаба на каждого ребенка;
- возраст ребенка в момент каждого введения;
- сопутствующая патология, обуславливающая повышенный риск тяжелого течения РСВ-ассоциированной ИНДП [бронхолегочная дисплазия, гемодинамически значимые врожденные пороки сердца (ГЗВПС)];
- число госпитализаций общих и обусловленных РСВ-ассоциированной ИНДП.

На основании полученных данных была рассчитана общая длительность наблюдения за детьми, включенными в исследование, в пациенто-месяцах (рис.), частоты БЛД и ГЗВПС, суммарное число госпитализаций.

В связи с тем, что при мониторинге программы иммунопрофилактики не было репрезентативной контрольной группы, для клинико-экономической оценки полученных результатов мы использовали моделирование на основе сведений из ранее проведенных исследований течения РСВ-ассоциированных ИНДП у детей высокого риска.

**Рис.** Схема проведения расчетов числа пациенто-месяцев наблюдения для детей, относящихся к различным возрастным группам



*Примечание.* Каждая линия соответствует периоду наблюдения за 1 ребенком: начало линии — момент первого введения. Число пациенто-месяцев наблюдения в каждый возрастной период рассчитывалось как сумма разностей между возрастными периодами в момент каждого введения.

<sup>1</sup> Для проведения настоящего исследования были использованы данные о результатах проведения программы иммунопрофилактики; контрольная группа не формировалась, поэтому данные для сравнения были смоделированы.

Нами было рассчитано ожидаемое число госпитализаций в наблюдаемой группе в случае отсутствия иммунопрофилактики паливизумабом путем умножения числа пациенто-месяцев наблюдения на вероятность госпитализации в связи с РСВ-ассоциированной ИНДП. Вероятность госпитализации в связи с РСВ-ассоциированной ИНДП у детей с разными факторами риска тяжелого течения заболевания была определена на основании данных ретроспективного когортного исследования, в которое были включены все дети младше 3 лет, входившие в программу Medicaid в штате Теннесси (США), в период с июля 1989 г. по июнь 1993 г. (табл. 1; общее число пациенто-лет наблюдения в эпидемический сезон РСВ-инфекции, использованное для расчета частоты госпитализаций, — 76 100) [10]. Данное исследование — единственное, где приводятся сведения о частоте госпитализаций в связи с РСВ-ассоциированной ИНДП в достаточно большой группе детей с разными факторами риска тяжелого течения заболевания.

Так как вероятность госпитализации зависит от возраста ребенка (до полугодя, от полугодя до 1 года и старше 1 года) и сопутствующей патологии (недоношенность, БЛД или ВПС), ожидаемая частота госпитализаций рассчитывалась отдельно для каждой подгруппы.

Известно, что в Российской Федерации в силу особенностей функционирования системы здравоохранения уровень госпитализированной заболеваемости в целом выше, чем в США и других экономически развитых странах. Поэтому нами был введен поправочный коэффициент на более высокий уровень госпитализированной заболеваемости, на который было умножено ожидаемое число госпитализаций, полученное на основе данных исследования [10]<sup>2</sup>. Коэффициент был рассчитан как отношение общего числа госпитализаций на 1000 населения в РФ к аналогичному показателю в США из публикации, в которой сопоставлялись статистические данные об уровне госпитализированной заболеваемости в двух странах [11].

Частота оказания ребенку помощи в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при госпитализации

по поводу тяжелой РСВ-ассоциированной ИНДП была рассчитана на основании данных двух РКИ, изучавших эффективность и безопасность паливизумаба [12, 13], как отношение зарегистрированного числа случаев оказания помощи в условиях ОРИТ к общему зарегистрированному числу случаев госпитализаций в контрольных группах в референтных исследованиях и равнялась 0,33.

Данные о больничной летальности детей с РСВ-инфекцией крайне ограничены, а имеющиеся показатели сильно варьируют [14]. Для проведения расчетов нами были использованы средневзвешенные значения летальности, полученные в результате систематического обзора 34 исследований, в которых оценивалась частота летальных исходов в зависимости от наличия сопутствующей патологии (недоношенность, БЛД и ВПС) у детей раннего возраста, госпитализированных в связи с тяжелым течением РСВ-ассоциированных ИНДП [15].

Значения параметров использованных для моделирования исходов и источники информации приведены в табл. 2.

Затраты на проведение программы иммунопрофилактики были рассчитаны как сумма затрат на паливизумаб и дополнительные посещения врача в связи с проведением иммунопрофилактики.

Затраты на паливизумаб были рассчитаны как произведение числа детей в изучаемой группе на средний расход флаконов, содержащих 50 мг препарата, на 1 ребенка (расчетный показатель в рамках всей программы, охватывающей 530 детей, 4,2 флакона) на закупочную стоимость 1 флакона в рамках московской программы (42 085,11 руб.).

Исходя из того, что каждое введение препарата потребовало 1 дополнительное посещение врача, число дополнительных посещений было принято равным числу введений.

Затраты на оказание медицинской помощи были оценены по тарифам, действовавшим в системе обязательного медицинского страхования в Москве в 2012 г., с использованием поправочного коэффициента 1,96<sup>3</sup> для

**Таблица 1.** Вероятность госпитализации в связи с РСВ-ассоциированной ИНДП, использованная для моделирования числа госпитализаций в случае отсутствия иммунопрофилактики

Возраст	Вероятность госпитализации в зависимости от сопутствующей патологии в расчете на 1 пациенто-месяц наблюдения		
	БЛД	ВПС	Недоношенность*
0–< 6 мес	0,0938	0,0201	0,0136
6–< 12 мес	0,0357	0,0106	0,0066
12–< 24 мес	0,0122	0,003	0,0020

*Примечание.* Рассчитано на основании данных из T.G. Воусе и соавт. [10]. Поскольку в исследовании [10] приводилась частота госпитализаций в расчете на 1000 пациенто-лет, нами был проведен перерасчет данной величины на пациенто-месяц.

\* — рассчитано на основании значений, приведенных в источнике, для детей, родившихся на  $\leq 28$ , 29–< 33 и 33–< 36 нед гестационного периода, как отношение суммы числа госпитализаций к сумме числа пациенто-лет наблюдения для данного возраста. РСВ — респираторный синцитиальный вирус, ИНДП — инфекции нижних дыхательных путей, БЛД — бронхолегочная дисплазия, ВПС — врожденный порок сердца.

<sup>2</sup> Результат округлялся до ближайшего целого.

<sup>3</sup> Коэффициент рассчитан на основании данных об утвержденной стоимости территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи по источникам ее финансового обеспечения на 2012 г. в Москве [15].

**Таблица 2.** Значения параметров, использованных для моделирования исходов в наблюдаемой группе детей высокого риска тяжелого течения РСВ-ассоциированных ИНДП, в отсутствии иммунопрофилактики

№	Параметры, использованные для моделирования	Значение	Источник
1.	Поправочный коэффициент для числа госпитализаций	1,89	Расчетное значение на основании данных [10]
2.	Частота оказания помощи в ОРИТ от общего числа госпитализаций	33%	Расчетное значение на основании данных [12, 13]
3.	Летальность при РСВ-ассоциированной ИНДП на фоне БЛД	3,1%	[15]
4.	Летальность при РСВ-ассоциированной ИНДП на фоне ВПС	5,3%	[15]
5.	Летальность при РСВ-ассоциированной ИНДП на фоне недоношенности	1,1%	[15]

*Примечание.* РСВ — респираторный синцитиальный вирус, ИНДП — инфекции нижних дыхательных путей, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, БЛД — бронхолегочная дисплазия, ВПС — врожденный порок сердца.

**Таблица 3.** Количество детей, иммунизированных в различных медицинских организациях г. Москвы в эпидемический сезон 2012/2013 гг.

Медицинская организация	Число детей	
	Абс.	%
Городская клиническая больница № 67	189	35,7
Детская инфекционная клиническая больница № 6	74	14,0
Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова	57	10,8
Городская клиническая больница № 70	56	10,6
Городская клиническая больница № 8	44	8,3
Городская клиническая больница № 7	43	8,1
Городская клиническая больница № 13	23	4,3
Тушинская детская городская больница	19	3,6
Морозовская детская городская клиническая больница	14	2,6
Центр планирования семьи и репродукции	11	2,1
Всего	530	100,0

оценки бюджетной составляющей в затратах по территориальной программе государственных гарантий [16].

На завершающем этапе рассчитывался показатель приращения эффективности затрат как отношение разности затрат при проведении иммунопрофилактики и без нее к числу сохраненных лет жизни. Число сохраненных лет жизни определялось на основании рассчитанного числа летальных исходов при РСВ-ассоциированных ИНДП при отсутствии иммунопрофилактики и ожидаемой продолжительности жизни при рождении в России по данным Госкомстата [17].

Также нами были рассчитаны экономические потери вследствие смертности от РСВ-ассоциированной ИНДП в соответствии с «Методологией расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения», утвержденной совместным приказом Минэкономразвития РФ, Минздравсоцразвития РФ, Минфина РФ и Росстата [18].

Возрастной период экономической активности был принят равным 15–72 годам, параметры будущих лет не прогнозировались, а брались равными соответствующим

значениям 2012 г. или ближайшего года, по которым были доступны соответствующие данные.

Нами были использованы данные 2011 г. по занятости населения [19] в связи с отсутствием более актуальных сведений. Источником информации о вероятности дожития в различных возрастах стали таблицы смертности за 2010 г. [20] в связи с отсутствием более актуальных сведений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристики изучаемой популяции и результаты программы иммунопрофилактики с использованием паливизумаба

В период с 1 октября 2012 г. по 1 мая 2013 г. (6 мес) в Москве иммунизировано 530 детей из групп риска: недоношенные до 35 нед гестации, дети с ГЗВПС и БЛД. ВПС был диагностирован у 216 человек (40,8%), БЛД — у 199 (37,5%). 40% детей получили  $\geq 3$  введений препарата.

Профилактика проводилась на базе 10 медицинских организаций (распределение числа иммунизированных детей по медицинским организациям приведено в табл. 3).

Детальный анализ результатов иммунизации (по состоянию на сентябрь 2013 г.) был проведен в выборке из 189 регистрационных карт, содержащих информацию о детях, получивших от 3 до 5 инъекций препарата. Всего в этой группе было произведено 693 введения паливизумаба: 49,7% детей получили 3 введения, 33,9% — 4 введения и 16,4% — 5 введений.

В выборке у 95 (50%) детей была диагностирована БЛД, у 68 (36%) — ВПС и у 26 (14%) — только недоношенность. Среднее значение возраста детей на момент первого введения составляло 4,1 мес, медиана — 3 [1,1; 5,5]<sup>4</sup> мес. В общей сложности на группу приходится 521 пациенто-месяц наблюдения.

В анализируемой выборке детей за весь эпидемиологический период не было информации ни об одном подтвержденном случае РСВ-инфекции<sup>5</sup>. Всего был зарегистрирован 61 случай ОРВИ у 35 детей. Госпитализаций, обусловленных РСВ-ассоциированными ИНДП, в картах зарегистрировано не было. Всего за период наблюдения было зарегистрировано 7 госпитализаций, при этом в трех случаях причиной являлась аспирационная пневмония (у одного и того же ребенка), в 4 случаях причина не была указана. Не зафиксировано ни одного случая помещения в ОРИТ при госпитализации по любой причине, так же, как ни одного случая применения ИВЛ.

Нежелательные явления (рвота, беспокойство) наблюдались трижды у одного и того же ребенка (0,53%) через 1 сут после каждого введения паливизумаба.

Ожидаемое число РСВ-ассоциированных госпитализаций в данной популяции при отсутствии иммунопрофилактики, рассчитанное в модели на основании литературных данных, приведено в табл. 4.

Основываясь на данных о частоте оказания стационарной медицинской помощи в условиях ОРИТ в контрольных группах в РКИ, изучавших эффективность и безопасность паливизумаба [12, 13], можно предположить, что в 13 случаях детям потребовалось бы оказание помощи в условиях ОРИТ.

Исходя из средневзвешенных значений частоты летальных исходов при госпитализации в связи с тяжелой РСВ-ассоциированной ИНДП, приведенных в работе [15], в рассматриваемой группе детей можно было ожидать 1 случай смерти (табл. 5). В результате можно считать, что применение паливизумаба в рассматриваемой группе детей позволило сохранить 69 лет жизни (ожидаемая продолжительность жизни при рождении по данным Госкомстата на 2011 г. составила 70,24 года [17], при условии, что смерть предотвращена в течение первого года жизни).

#### Затраты в наблюдаемой группе и ожидаемые затраты при отсутствии иммунопрофилактики

Затраты на проведение программы иммунопрофилактики РСВ-инфекции составили 33518514,6 руб., в том числе 33407160,3 руб. — затраты на закупку паливизумаба и 111354,26 руб. — на дополнительные посе-

**Таблица 4.** Ожидаемое число госпитализаций в связи с РСВ-инфекцией при отсутствии профилактики паливизумабом

Подгруппа	Вероятность госпитализации в связи с РСВ-инфекцией	Число пациенто-месяцев наблюдения	Ожидаемое число госпитализаций*	Скорректированное** число госпитализаций
<b>А. БЛД</b>				
А.1. Дети в возрасте 0–< 6 мес	0,0938	134	13	24
А.2. Дети в возрасте 6–< 12 мес	0,0357	91	3	6
А.3. Дети в возрасте 12–24 мес	0,0122	59	1	1
<b>Б. ВПС</b>				
Б.1. Дети в возрасте 0–< 6 мес	0,0201	146	3	6
Б.2. Дети в возрасте 6–< 12 мес	0,0106	16	0	0
Б.3. Дети в возрасте 12–24 мес	0,003	4	0	0
<b>В. Недоношенность</b>				
В.1. Дети в возрасте 0–< 6 мес	0,0136	69	1	2
В.2. Дети в возрасте 6–< 12 мес	0,0066	2	0	0
В.3. Дети в возрасте 12–24 мес	0,0020	0	0	0
Итого	-	521	21	39

*Примечание.* \* — рассчитано на основе данных из Т.Г. Воусе и соавт. [10] путем умножения числа пациенто-месяцев наблюдения на вероятность госпитализации в связи с РСВ-ассоциированной ИНДП с последующим округлением до ближайшего целого; \*\* — с учетом поправочного коэффициента на более высокую частоту госпитализаций в РФ по сравнению с США, равного 1,89. РСВ — респираторный синцитиальный вирус, БЛД — бронхолегочная дисплазия, ВПС — врожденный порок сердца.

<sup>4</sup> Приведены значения верхнего и нижнего квартилей.

<sup>5</sup> Тестирование на РСВ проводилось не во всех случаях ОРВИ.

**Таблица 5.** Ожидаемое число летальных исходов вследствие РСВ-ассоциированной ИНДП в наблюдаемой группе

Группы	Ожидаемое число госпитализаций в группе	Средневзвешенная частота летального исхода при госпитализации в связи с тяжелыми РСВ-ассоциированными ИНДП, %*	Ожидаемое число летальных исходов**
БЛД	31	3,1	1
ВПС	6	5,3	0
Недоношенность	2	1,1	0
Итого	39	-	1

*Примечание.* \* — по S.M. Szabo и соавт. [15]; \*\* — рассчитано путем умножения ожидаемого числа госпитализаций на частоту летального исхода (в %) и округлено до ближайшего целого. РСВ — респираторный синцитиальный вирус, ИНДП — инфекции нижних дыхательных путей, БЛД — бронхолегочная дисплазия, ВПС — врожденный порок сердца.

щения для введения препарата. В расчете на одного ребенка, включенного в исследование, это составляет 176 817,54 руб., в т.ч. 176 757,46 руб. на паливизумаб и 60,08 руб. на посещения.

Так как госпитализаций, обусловленных РСВ-инфекцией, в наблюдаемой группе не было, то, соответственно, не было и обусловленных ими затрат.

При отсутствии иммунопрофилактики паливизумабом затраты на стационарное лечение тяжелых ИНДП, обусловленных РСВ-инфекцией, составили бы 1 698 103,90 руб., в том числе 1 520 136,29 руб. на оплату госпитализации за законченный случай и 1 77 967,61 руб. на оказание медицинской помощи в условиях ОРИТ.

Таким образом, разница в затратах при проведении иммунопрофилактики для всех включенных в наше исследование детей составляет 31 820 410,68 руб. (или 168 361,96 руб. на 1 ребенка). Показатель приращения эффективности затрат в таком случае будет составлять 461 165,37 руб. за 1 сохраненный год жизни.

Экономические потери (неполученный валовой внутренний продукт, ВВП) в случае смерти 1 ребенка с поправкой на занятость и вероятность дожития за период экономической активности с 15 до 72 лет составил бы 29 760 927,36 руб., что уже приближается к полученной разнице в затратах при проведении и отсутствии программы иммунопрофилактики. Соответственно, дополнительные затраты на введение паливизумаба во многом компенсируются за счет предотвращенного экономического ущерба в связи с ожидаемым снижением младенческой смертности.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наше модельное исследование показало, что использование паливизумаба у 189 детей с высоким риском тяжелого течения РСВ-ассоциированной ИНДП, вероятно, позволило предотвратить до 39 госпитализаций, включая 13 случаев оказания помощи в условиях ОРИТ, и 1 случай смерти.

Сведений о частоте госпитализаций в связи с РСВ-ассоциированными ИНДП среди детей недоношенных и страдающих ГЗВПС/БЛД нет ни в статистическом наблюдении, ни в выборочных исследованиях ни по Москве, ни по РФ в целом (имеются только сведения о доле РСВ-инфекции среди случаев госпитализации в разных группах детей). В публикации, посвященной итогам программы иммунизации против РСВ-инфекции в предыдущем эпидемическом сезоне, отмечалось чис-

ло госпитализаций у включенных в программу детей до введения паливизумаба, однако период наблюдения был небольшим (140 детей наблюдали 3 мес) [8]. В связи с этим число предотвращенных госпитализаций рассчитано нами на основе зарубежного исследования — единственного, где изучалась частота стационарного лечения в связи с РСВ-ассоциированными ИНДП в большой группе детей с разными факторами риска тяжелого течения заболевания. Тем не менее, в целом эффективность паливизумаба с точки зрения снижения частоты госпитализаций, как отмечалось ранее, не вызывает сомнений и подтверждена в исследованиях различного дизайна (РКИ, когортных) и систематических обзорах. В Москве региональная программа иммунопрофилактики паливизумабом РСВ-инфекции у детей, относящихся к группам высокого риска, проводится уже в течение двух эпидемических сезонов, и в течение этих периодов в группах, получавших паливизумаб, не было зарегистрировано ни одного случая госпитализации в связи с РСВ-ассоциированными ИНДП [8]. Аналогичные данные по эффективности паливизумаба получены в Научном центре здоровья детей РАМН, где опыт иммунопрофилактики РСВ-инфекции охватывает четыре полных сезона, в течение которых было иммунизировано около 200 детей [21, 22].

Проведение иммунопрофилактики паливизумабом требует дополнительных расходов здравоохранения, которые не могут быть компенсированы только снижением затрат на госпитализации. Применение паливизумаба в анализируемой группе детей стоило 33 518 514,60 руб., а ожидаемые расходы на стационарное лечение РСВ-ассоциированных ИНДП составили бы 1 698 103,90 руб.

Однако, расходы на паливизумаб в существенной степени компенсируются, если учитывать косвенные затраты, обусловленные смертью ребенка в первые годы жизни. Предотвращенный экономический ущерб за счет сохранения жизни одного ребенка составляет 29 760 927,36 руб., и общие ожидаемые затраты на всю группу включенных в анализ детей в отсутствие иммунопрофилактики уже практически уравниваются с затратами на применение паливизумаба.

Показатель приращения эффективности затрат (добавочная стоимость года жизни, сохраненной благодаря применению паливизумаба) составил 461 165,37 руб. Известно, что единого подхода к интерпретации значения данного показателя в России пока не сложилось.

Всемирная организация здравоохранения рекомендовала использовать трехкратный ВВП на душу населения в денежном выражении как пороговое значение экономической целесообразности применения медицинских технологий, представленной в виде приращения затрат на год жизни с поправкой на нетрудоспособность (disability-adjusted life year) [23], что с некоторой натяжкой можно считать эквивалентом затрат на год качественной жизни (quality-adjusted life-year, QALY). В РФ в настоящее время объективно оценить число лет сохраненной качественной жизни не представляется возможным в связи с отсутствием репрезентативных сведений о качестве жизни в различных состояниях здоровья, определенном в российской популяции. Число лет качественной жизни у нас не является общепринятым показателем оценки результатов применения медицинских технологий в отличие, например, от Великобритании. В такой ситуации, на наш взгляд, возможно использование числа лет сохраненной жизни вместо числа лет сохраненной качественной жизни при интерпретации результатов экономической оценки. Величина показателя приращения эффективности затрат (стоимость сохраненного года жизни) для паливизумаба в сравнении с отсутствием специфической иммунопрофилактики лишь незначительно превышает величину ВВП на душу населения в год и значительно меньше 3-кратного ВВП на душу населения<sup>6</sup>, что позволяет считать его применение обоснованным и целесообразным.

Расчет числа предотвращенных смертей и числа лет сохраненной жизни, так же как и предотвращенных госпитализаций, проведен нами на основе зарубежных данных — результатов систематического обзора 34 исследований [15]. При этом, как отмечалось ранее, данные о больничной летальности детей с РСВ-инфекцией в целом крайне ограничены, а имеющиеся показатели сильно варьируют. Не существует отечественных данных и о летальности от тяжелой РСВ-ассоциированной ИНДП среди детей недоношенных и страдающих БЛД или ВПС, так же как нет данных по госпитализациям. Однако, полученные нами результаты не противоречат объективным сведениям о причинах смерти детей первого года жизни. Известно, что болезни органов дыхания в РФ стабильно являются одной из причин смерти детей первого года жизни: так, по данным Росстата, в Москве по этой причине в 2010 г. умерло 10 детей<sup>7</sup>, в 2011 году — 20, в 2012 — 12, хотя в открытом доступе нет сведений об их характеристиках [24].

Вариабельность данных о летальности от тяжелых РСВ-ассоциированных ИНДП отмечают и другие исследователи. Это, несомненно, влияет и на результаты экономических оценок паливизумаба. Так, в систематическом обзоре экономических исследований паливизумаба

отмечено, что колебания показателя приращения эффективности затрат составляют от 25 800 до 404 900 тыс. фунтов стерлингов на сохраненный год жизни<sup>8</sup>, и расходы объясняются именно использованием различных показателей летальности от РСВ-инфекции [25].

По результатам большинства зарубежных исследований, ключевым фактором, определяющим обоснованность использования паливизумаба в условиях ограниченных ресурсов, является четкое выделение группы детей, подлежащих иммунопрофилактике: в нее должны входить дети, для которых риск тяжелого течения и смерти в результате РСВ-инфекции наиболее велик. Так, по данным британского обзора экономических исследований паливизумаба, значения показателя приращения эффективности затрат ниже порогового уровня готовности платить £30,000/QALY были получены только для подгрупп детей с наиболее высоким риском тяжелого течения ИНДП [26]. Аналогичные данные отмечались и в других обзорах экономических исследований: чем выше риск развития тяжелой ИНДП у включенных в анализ детей, тем более убедительной представляется затратная эффективность паливизумаба [27]. Факторы риска и их комбинации, наличие которых определяет затратную эффективность иммунопрофилактики РСВ-инфекции паливизумабом, также несколько отличаются от исследования к исследованию, но в большинстве работ выделяют гестационный возраст (менее 35 нед), наличие БЛД и гемодинамически значимых ВПС.

Так, в британском исследовании были рассчитаны следующие показатели прироста затратной эффективности: \$41,658<sup>9</sup>/QALY для детей, родившихся на 35-й нед гестационного периода и ранее, \$58,648/QALY для детей с БЛД и \$18,653/QALY для детей с ВПС. Аналогичные результаты были получены австрийскими исследователями: \$30,114/QALY, \$46,351/QALY и \$16,566/QALY, соответственно. В голландском исследовании было получено значение \$26,862/QALY для недоношенных детей, \$33,962/QALY для детей с БЛД и \$10,279/QALY для детей с ВПС. Одно из самых низких значений показателя прироста затратной эффективности для детей с БЛД было получено в итальянском исследовании — \$4331/QALY [27].

Ограничением нашего исследования является отсутствие группы сравнения и использование зарубежных источников данных для моделирования исходов РСВ-инфекции в отсутствие иммунопрофилактики. Проведение полномасштабного клинко-экономического исследования, позволяющего собрать реальные данные как о группе, получающей паливизумаб, так и о группе сравнения, позволит получить более точные оценки экономической эффективности использования паливизумаба для профилактики РСВ-инфекции.

<sup>6</sup> Население России в 2012 г. — 143 млн человек, ВВП в 2012 г. — 62 559,1 млрд. руб., ВВП на душу населения — 437 476,22 руб.: таким образом, пороговое значение 3-кратного ВВП на душу населения — 1 312 428,67 руб.

<sup>7</sup> Эндогенные причины смерти, обусловленные состоянием здоровья матери и внутриутробным воздействием на формирующийся плод, в том числе врожденная пневмония, выделены отдельно.

<sup>8</sup> Значения полученных показателей затратной эффективности были переведены авторами обзора в фунты стерлингов в ценах 2006 г. в целях их сравнения.

<sup>9</sup> Значение приводится в канадских долларах в целях проведения сравнения; цитируется по тексту систематического обзора [27].



## ВЫВОДЫ

1. В выборке из 189 детей первого года жизни с факторами риска тяжелого течения РСВ-ассоциированных ИНДП, получивших 3–5 введений паливизумаба для иммунопрофилактики РСВ-инфекции в сезон 2012/2013 гг., не было зарегистрировано ни одного случая госпитализации, обусловленного РСВ-инфекцией. Исходя из данных о частоте госпитализаций в аналогичных группах детей, полученных в ранее проведенных исследованиях, без иммунопрофилактики в анализируемой группе, можно было бы ожидать 39 случаев госпитализаций, в том числе 13 случаев оказания медицинской помощи в условиях ОРИТ, и 1 летальный исход.
2. Показатель приращения эффективности затрат при применении паливизумаба составляет 461165,37 руб. за 1 сохранный год жизни, полученная величина ниже 3-кратного ВВП на душу населения, что позволяет считать иммунопрофилактику РСВ-инфекции среди детей с высоким риском тяжелого течения данной патологии экономически целесообразной.
3. Предотвращенные экономические потери (неполученный ВВП) в случае смерти 1 ребенка составляют 29,8 млн руб., что в существенной степени компенсирует дополнительные затраты на проведение программы иммунопрофилактики паливизумабом в анализируемой выборке (31,8 млн руб.).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Garenne M., Ronsmans C., Campbell H. The magnitude of mortality from acute respiratory infections in children under 5 years in developing countries. *World Health Stat Q.* 1992; 45 (2–3): 180–191.
2. Tatochenko V. et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children  $\leq$  2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study. *Clinical epidemiology.* 2010; 2: 221.
3. Handforth J., Sharland M., Friedland J.S. Prevention of respiratory syncytial virus infection in infants. *BMJ.* 2004; 328 (7447): 1026–1027.
4. Welliver R.C. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *The Journal of pediatrics.* 2003; 143 (5): 112–117.
5. Andabaka T., Nickerson J.W., Rojas-Reyes M.X., Rueda J.D., Bacic Vrcac V., Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30; 4: CD006602. Doi: 10.1002/14651858.CD006602.pub4.
6. Checchia P.A., Nalysnyk L., Fernandes A.W., Mahadevia P.J., Xu Y., Fahrback K., Welliver R.C. Sr. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2011 Sep; 12 (5): 580–8.
7. Paes B., Mitchell I., Li A., Harimoto T., Lanctot K.L. Respiratory-Related Hospitalizations following Prophylaxis in the Canadian Registry for Palivizumab (2005–2012) Compared to Other International Registries. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013: 917068. Doi: 10.1155/2013/917068. Epub 2013 Jun 19.
8. Корсунский А.А., Овсянников Д.Ю., Дегтярёв Д.Н. и др. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения: первые результаты реализации Московской программы. *Педиатрическая фармакология.* 2012; 9 (3): 22–30.
9. Рудакова А.В. и др. Эффективность затрат на профилактику тяжелой респираторно-синцитиальной инфекции паливизумабом у недоношенных детей первого года жизни. *Вопросы современной педиатрии.* 2012; 11 (4).
10. Boyce T.G., Mellen B.G., Mitchell E.F. Jr., Wright P.F., Griffin M.R. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr.* 2000; 137: 865–70.
11. Vital and health statistics: Russian Federation and United States, selected years 1985–2000. p. cm.— Vital and health statistics. Series 5, International vital and health statistics report; no. 11 (DHHS publication; no. (PHS) 2003–1487). January, 2003.
12. Feltes T.F., Sondheimer H.M., Tulloh R.M.R., Harris B.S., Jensen K.M., Losonsky G.A. et al. Motavizumab Cardiac Study Group. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatric Research.* 2011; 70 (2): 186–91.
13. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998; 102 (3 Pt. 1): 531–7.
14. Welliver Sr., Robert C. et al. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Current Medical Research Opinion.* 2010; 26 (9): 2175–2181.
15. Szabo S.M., Gooch K.L., Bibby M.M., Vo P.G., Mitchell I., Bradt P., Levy A.R. The risk of mortality among young children hospitalized for severe respiratory syncytial virus infection. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2013; 13: S1–S8.
16. Утвержденная стоимость территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи по источникам ее финансового обеспечения на 2012 г., город Москва. URL: [http://www.mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsite.nsf/va\\_WebPages/page\\_00036\\_garant?OpenDocument](http://www.mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsite.nsf/va_WebPages/page_00036_garant?OpenDocument)
17. URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#)
18. Приказ Минэкономразвития России № 192, Минздравсоцразвития России № 323н, Минфина России № 45н, Росстата № 113 от 10.04.2012 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения».
19. Труд и занятость в России-2011. М.: Стат. сб. Росстат. 2011. 637 с.
20. URL: [http://www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus\\_lt.php?year=52](http://www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus_lt.php?year=52)
21. Давыдова И.В., Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Иммунопрофилактика тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией: результаты четырех эпидемических сезонов. *Педиатрическая фармакология.* 2012; 9 (6): 48–52.
22. Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., Турти Т.В. Принципы пассивной иммунизации паливизумабом детей группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции. *Фарматека.* 2013; 1: 46–50.
23. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. URL: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/index.html](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/index.html)
24. Естественное движение населения Российской Федерации. Статистический бюллетень. URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc\\_1140096846203](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1140096846203)
25. Wang D., Cummins C., Bayliss S., Sandercock J., Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008; 12 (36).
26. Wang D., Bayliss S., Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess.* 2011; 15 (5).
27. Smart K.A., Lanctot K.L., Paes B.A. The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of the evidence. *Journal of Medical Economics.* 2010; 13 (3): 453–463.