

А.В. Рудакова, И.В. Бабаченко, В.Б. Ровный, А.Н. Усков, Ю.В. Лобзин

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА, Санкт-Петербург

Эффективность затрат на профилактику тяжелой респираторно-синцитиальной инфекции паливизумабом у недоношенных детей первого года жизни

Contacts:

Alla Rudakova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, senior research associate of the department of organization of medical care of the Scientific Research Institute of Children's Infections of the FMBA

Address: Professor Popov St., 9, Saint-Petersburg, 197022, Tel.: (812) 234-60-04, e-mail: rudakova_a@mail.ru

Article received: 27.07.2012, Accepted for publication: 03.08.2012

Респираторно-синцитиальный вирус вносит существенный вклад в этиологию респираторных инфекций у детей раннего возраста, причем у недоношенных риск развития тяжелой инфекции существенно выше, чем в общей популяции детей первых 2 лет жизни. Для эффективной профилактики этой инфекции используют паливизумаб. Целью настоящей работы была оценка эффективности затрат на паливизумаб для недоношенных детей в Российской Федерации, которую производили на основе метаанализа рандомизированных клинических исследований. В соответствии с рекомендациями экспертов Всемирной организации здравоохранения, приемлемое значение показателя «затраты/эффективность» не должно превышать утроенной величины валового внутреннего продукта на душу населения. Исходя из этого, коэффициент «затраты/эффективность» для Российской Федерации по результатам на 2011 г. не должен превосходить 1140 тыс. руб. на 1 дополнительный год жизни. Анализ с позиции системы здравоохранения при осуществлении профилактики показывает, что коэффициент «затраты/эффективность» при применении паливизумаба у детей с гестационным возрастом 28–32 нед варьирует в пределах от 594,4 до 1030,4 тыс. руб. в расчете на 1 дополнительный год жизни при начале профилактики в течение первых 6 мес жизни. При социальной перспективе исследования (учет прямых и непрямых затрат) коэффициент «затраты/эффективность» снижается до 515,8–951,8 тыс. руб. на 1 дополнительный год жизни. Таким образом, в настоящее время профилактика тяжелой респираторно-синцитиальной инфекции паливизумабом приемлема с экономической точки зрения у недоношенных детей с гестационным возрастом 32 нед и менее при ее начале в течение первых 6 мес жизни.

Ключевые слова: недоношенные дети, респираторно-синцитиальный вирус, паливизумаб, эффективность затрат.

ВВЕДЕНИЕ

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) — одна из основных этиологических причин респираторных инфекций у детей раннего возраста. При этом у недоношенных детей риск развития тяжелой РСВ-инфекции

существенно выше, чем в общей популяции детей первых 2 лет жизни [1–3].

Паливизумаб — эффективный препарат для профилактики РСВ-инфекции, широко применяемый в развитых странах. Так, в США (штат Флорида) 67,6% детей

A.V. Rudakova, I.V. Babatchenko, V.B. Rovny, A.N. Uskov, J.V. Lobzin

Scientific Research Institute of Children Infections of the Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg

The efficacy of the costs on severe respiratory syncytial infection prevention with palivizumab in preterm infants

Respiratory syncytial virus plays a significant role in etiology of respiratory infections in infants, and preterm children have much higher risk of severe course of the disease, than common population of children at the age less than 2 years old. Palivizumab is used efficiently to prevent this infection. The aim of this study was to assess the efficacy of the costs on palivizumab in preterm children in the Russian Federation. The assessment was based on meta-analysis of randomized clinical trials. According to the World Health organization recommendations, the acceptable value of the variable «costs/efficacy» must not be higher than threefold of the gross domestic product per person. On the assumption of this fact, the coefficient «costs/efficacy» for the Russian Federation according to the 2011 year results must not be higher than 1140 thousand rubles per 1 extra year of life. Analysis from the position of health care system shows, that coefficient «costs/efficacy» with palivizumab usage in children with gestation age from 28 to 32 weeks ranges from 594,4 to 1030,4 thousand roubles per 1 extra year of life when starting the prophylaxis during first 6 month of life. Under the social perspective of the study (accounting for direct and indirect costs) the coefficient «costs/efficacy» decreases to 515,8–951,8 thousands roubles per 1 extra year of life. Thereby, nowadays the prophylaxis of severe respiratory syncytial infection with palivizumab is acceptable according to the economical point of view in preterm children with the gestation age 32 weeks and less when starting during first 6 months of life.

Key words: preterm children, respiratory syncytial virus, palivizumab, costs efficacy.

Таблица 1. Эффективность паливизумаба у детей с гестационным возрастом ≤ 32 нед (по результатам метаанализа) [5]

Параметры	С паливизумабом	Без паливизумаба	Достоверность различий
Смертность, %	0,23	0,99	$p < 0,01$
Госпитализация по поводу РСВ-инфекции, %	3,65	10,55	$p < 0,01$

первых 2 лет жизни с гестационным возрастом менее 32 нед получают паливизумаб [4]. Именно поэтому актуальна оценка целесообразности затрат на него в условиях российского здравоохранения.

Цель исследования: произвести фармакоэкономическую оценку профилактики РСВ-инфекции паливизумаба у недоношенных детей в Российской Федерации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу исследования положены результаты метаанализа рандомизированных контролируемых и когортных исследований по оценке эффективности паливизумаба (табл. 1) [5].

Результаты по смертности были получены в 3 исследованиях:

- IMPACT — рандомизированное контролируемое исследование, включавшее 1502 пациентов из США, Канады и Великобритании [6];
 - ретроспективное когортное исследование, в которое вошли 6302 пациента из Японии [7];
 - проспективное когортное исследование с историческим контролем, охватившее 3502 пациентов из Испании [8].
- Важно заметить, что в настоящее время включение результатов обсервационных (в т.ч. когортных) исследований в систематические обзоры и метаанализы при оценке эффективности рассматривается в качестве подхода, полностью соответствующего принципам доказательной медицины [9]. Особенно значимы для фармакоэкономических исследований данные «реального мира», поскольку они позволяют более точно спрогнозировать экономическую эффективность того или иного медицинского вмешательства в условиях клинической практики [10].

Средняя величина показателя смертности детей в возрасте до 1 года в странах, где проводились указанные исследования, с учетом числа включенных пациентов, — 0,00321 [11]. Таким образом, смертность в группе детей с гестационным возрастом 32 нед и менее (0,0099) в 3,08 раза выше, чем в общей популяции.

Смертность детей в возрасте до 1 года в Российской Федерации в 2010 г. — 7,3 на 1000 родившихся живыми. Поэтому при моделировании предполагали, что показатель смертности детей до 1 года с гестационным возрастом 32 нед и менее в России без профилактики паливизумабом равен 0,0225.

Частоту госпитализации детей с РСВ-инфекцией рассчитывали на основе результатов наблюдательного исследования, проведенного в НИИ детских инфекций в 2011–2012 гг. и статистических данных по г. Санкт-Петербургу.

По данным Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга, частота госпитализации детей первого года жизни с респираторными инфекциями составляет 15,0%. Частоту госпитализации при РСВ-инфекции и других вариантах респираторных инфекций считали одинаковой.

Исследование, выполненное в НИИ детских инфекций, показало, что у детей группы риска, госпитализированных по поводу респираторных инфекций, доля РСВ-инфекции в структуре госпитализаций равна 91%. Таким образом, вероятность госпитализации детей первого года жизни по поводу РСВ-инфекции — 13,65%.

Средняя длительность нахождения в стационаре недоношенных детей с данным заболеванием составляет 9,3 сут (4–17 сут), доля детей, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — 12,9%, средняя продолжительность пребывания в ОРИТ — 9,75 сут (7–11 сут).

При проведении анализа имели в виду, что у детей, госпитализированных с диагнозом «РСВ-инфекция», вероятность развития в последующем бронхиальной астмы в 2,5 раза выше, чем у детей, которые не поступали на лечение по этому поводу [12].

Частота развития бронхиальной астмы у детей до 18 лет соответствовала эпидемиологическим данным по Москве [13]. При этом учитывали, что бронхиальная астма, начавшаяся в детстве, в 60–80% случаев продолжается у больных, достигших зрелого возраста [14].

При моделировании процесса профилактики тяжелой РСВ-инфекции использована программа TreeAge Pro. Древо принятия решения представлено на рис.

Анализ проводился на период дожития. При расчете ожидаемой продолжительности жизни учитывали, что, по данным на 2011 г., средняя продолжительность жизни в России составила 70,3 года.

Анализ был выполнен в двух вариантах: с позиции системы здравоохранения с учетом только прямых медицинских затрат и с учетом социальной перспективы, когда в расчет берут не только прямые, но и непрямые расходы.

При оценке прямых медицинских затрат учитывали стоимость препарата паливизумаб и расходы на его введение пациентам, а также затраты на госпитализацию по поводу РСВ-инфекции. При оценке стоимости лечения использовали тарифы на оказание медицинской помощи для детского населения в объеме Территориальной программы обязательного медицинского страхования по г. Санкт-Петербургу на 2011 г. [15]. Расчет показал, что средняя стоимость госпитализации в данном случае 21,2 тыс. руб.

Средние затраты на терапию бронхиальной астмы, в соответствии с данными российского исследования, составляли 13,2 тыс. руб. в год [16]. Данная сумма очень близка к таковой по результатам другого отечественного исследования, в котором оценивали затраты на терапию бронхиальной астмы у детей [17].

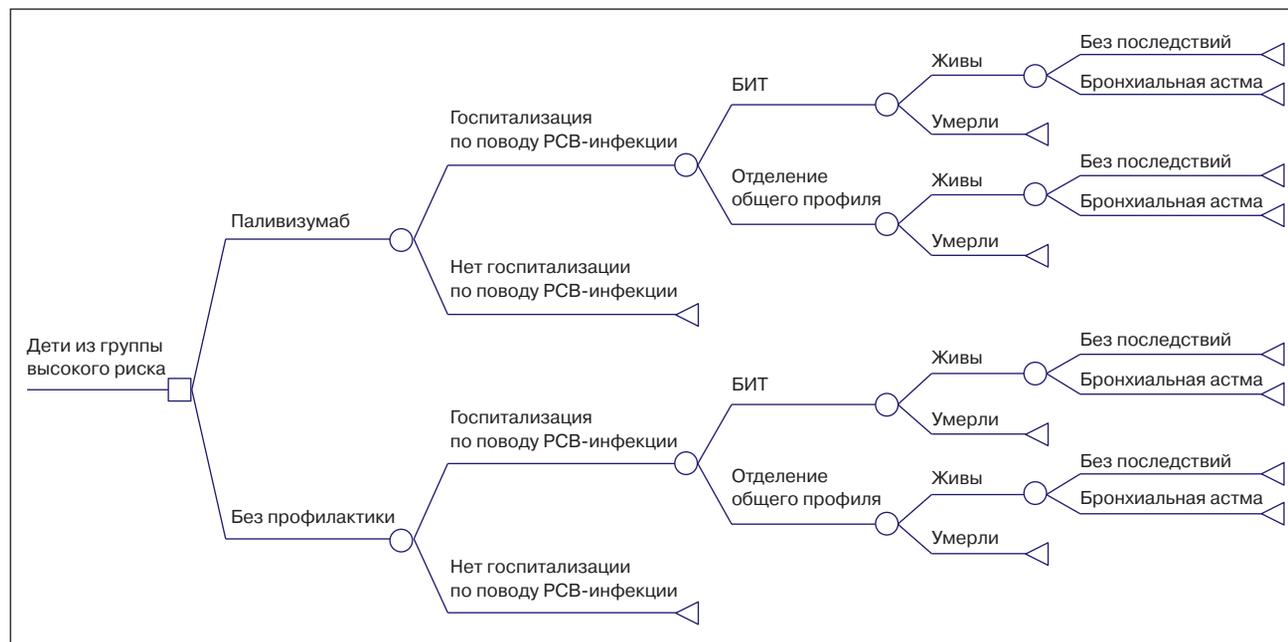
Предполагали также, что инъекция паливизумаба требует дополнительного визита к педиатру (0,36 тыс. руб. за визит).

При моделировании считали, что паливизумаб используется в дозе 15 мг/кг 1 раз в мес в количестве 5 инъекций на 1 ребенка [6]. Стоимость паливизумаба соответствовала средней цене возмещения за 2011 г. (флакон 50 мг — 44 388 руб.).

Поскольку доза паливизумаба зависит от массы тела, был осуществлен расчет средней массы тела недоношенных детей в процессе проводимой профилактики на основе опубликованных данных [18, 19].

В соответствии с результатами расчета, средняя масса тела на протяжении периода профилактики у недоношенных детей с гестационным возрастом 28 нед при моделировании была принята равной 4094 г при начале профилактики в возрасте 3 мес и 6254 г — в 6 мес.

Рис. Древо принятия решения о начале профилактики респираторно-синцициальной инфекции паливизумабом



Примечание. БИТ — блок интенсивной терапии.

Средняя масса тела в течение того же периода у недоношенных детей с гестационным возрастом 32 недели была принята равной 5077 г при начале профилактики в возрасте 3 мес и 7027 г — в 6 мес.

При анализе не прямых затрат использовали метод человеческого капитала и учитывали как экономические потери от преждевременной смерти, обусловленной РСВ-инфекцией, так и потери, связанные с временной нетрудоспособностью родителей госпитализированных пациентов. Средняя величина номинальной заработной платы в России, использованная при расчете, — 22,34 тыс. руб. в мес (www.gks.ru). Средний уровень занятости — 62% (www.gks.ru). При оценке не прямых затрат, обусловленных развитием бронхиальной астмы у детей после перенесенной РСВ-инфекции, которая потребовала госпитализации, расчет основывали на количестве обусловленных бронхиальной астмой пропущенных дней в школе [20].

Надежность результатов оценивали посредством анализа чувствительности по основным параметрам моделирования.

Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа с позиции системы здравоохранения с учетом прямых медицинских затрат представлены в табл. 2.

Очевидно, что чем меньше масса тела ребенка на момент начала профилактики тяжелой РСВ-инфекции, тем профилактика экономически выгоднее.

Результаты анализа с учетом прямых и не прямых затрат приведены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что учет всего объема затрат приводит к некоторому снижению коэффициента «затраты/эффективность». Однако недопроизведенный вследствие преждевременной смерти пациента общественный продукт в данном случае образуется лишь через значительный промежуток времени, и вследствие этого дисконтирование приводит к существенному снижению соответствующих предотвращенных затрат.

Какой коэффициент эффективности затрат позволяет в настоящее время говорить о приемлемости профилактики в рамках бюджетного здравоохранения? В США приемлемый уровень эффективности затрат — 50–100 тыс. USD/QALY [21], в Великобритании — 20–30 тыс. £/QALY

Таблица 2. Эффективность затрат на паливизумаб у недоношенных детей (анализ с позиции системы здравоохранения, учет прямых медицинских затрат, дисконтирование — 3,5% в год)

Дополнительные затраты, тыс. руб.	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Затраты / эффективность, тыс. руб. на 1 доп. год жизни
Гестационный возраст — 28 нед, возраст на момент начала терапии — 3 мес		
266,3	0,448	594,4
Гестационный возраст — 28 нед, возраст на момент начала терапии — 6 мес		
410,1	0,448	915,4
Гестационный возраст — 32 нед, возраст на момент начала терапии — 3 мес		
331,7	0,448	740,4
Гестационный возраст — 32 нед, возраст на момент начала терапии — 6 мес		
461,6	0,448	1030,4

Таблица 3. Эффективность затрат на паливизумаб у недоношенных детей (социальная перспектива, учет прямых и непрямых затрат, дисконтирование — 3,5% в год)

Дополнительные затраты, тыс. руб.	Дополнительная продолжительность жизни, лет	Затраты/эффективность, тыс. руб. на 1 доп. год жизни
Гестационный возраст — 28 нед, возраст на момент начала терапии — 3 мес		
231,1	0,448	515,8
Гестационный возраст — 28 нед, возраст на момент начала терапии — 6 мес		
374,9	0,448	836,8
Гестационный возраст — 32 нед, возраст на момент начала терапии — 3 мес		
290,3	0,448	648,0
Гестационный возраст — 32 нед, возраст на момент начала терапии — 6 мес		
426,4	0,448	951,8

[22], в Австрии — 30 тыс. €/QALY [23]. Безусловно, эти границы не являются жесткими, и в любом случае коэффициент «затраты/эффективность» — лишь один из факторов, влияющих на принятие решения.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения рассматривают в качестве приемлемого уровня эффективности затрат утроенный валовой внутренний продукт на душу населения в каждой стране [24]. Хотя данный подход был рекомендован Всемирной организацией здравоохранения, в первую очередь, для стран с низким уровнем дохода на душу населения, указанная величина может использоваться в качестве ориентира и в странах с более развитой экономикой [25]. В России в 2011 г. валовой внутренний продукт составил 380 тыс.

руб. на душу населения (www.gks.ru). Таким образом, допустимый в настоящее время уровень эффективности затрат — около 1140 тыс. руб. на 1 дополнительный год жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время профилактика тяжелой РСВ-инфекции паливизумабом приемлема с экономической точки зрения у недоношенных детей с гестационным возрастом 32 нед и менее эффективна в случае ее начала в течение первых 6 мес жизни.

В дальнейшем возможно уточнение полученных результатов на основе российских данных по клинической эффективности паливизумаба.

REFERENCES

- Joffe S., Escobar G.J., Black S.B. et al. Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants. *Pediatrics*. 1999; 104: 894–899.
- Lacaze-Masmonteil T., Truffert P., Pinquier D. et al. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch. Dis. Child*. 2004; 89: 562–567.
- Shay D.K., Holman R.C., Newman R.D. et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. *JAMA*. 1999; 282: 1440–1446.
- Hampp C., Saidi A., Winterstein A. Palivizumab utilization and compliance: trends in respiratory syncytial virus prophylaxis in Florida. *J. Pediatr*. 2010; 156 (6): 953–959.
- Checchia P., Nalysnyk L., Fernandes A. et al. Mortality and morbidity among high-risk preterm infants receiving palivizumab prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2011; 12 (5): 580–588.
- American Academy of Pediatrics. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants (The IMpact-RSV Study Group). *Pediatrics*. 1998; 102: 531–537.
- Kusuda S. et al. Results of clinical surveillance during the Japanese first palivizumab season in 2002–2003. *Pediatr. Int*. 2006; 48: 362–368.
- Perez Perez G., Navarro Merino M. Perez R. et al. Respiratory morbidity after hospital discharge in premature infants born at < or = 32 weeks gestation with bronchopulmonary dysplasia. *Anales de Pediatría*. 2004; 60: 117–124.
- Shrier I., Boivin J.-F., Steele R. et al. Should meta-analyses of interventions include observational studies in addition to randomized controlled trials? A critical examination of underlying principles. *Am. J. Epidemiol*. 2007; 166: 1203–1209.
- Garrison L., Neumann P., Erickson P. et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health*. 2007; 10 (5): 326–335.
- Life tables for WHO Member States. 2009. (www.who.int)
- Henderson J., Hilliard T.N., Sherriff A. et al. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort study. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2005; 16: 386–392.
- Drozhzhev M.Ye. and others. *Pul'monologija — Pulmonology*. 2002; 1: 42–46.
- Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika»* [National Program “Children Bronchial Asthma. Strategy of Treatment and Prevention”]. The 3rd ed., rev. and enl. M.: Atmosfera. 2008. 108.
- Artyukhov I.P., Il'yenkova N.A., Shulmin A.V., Stepanova L.V. *Sibirskii meditsinskii zhurnal — Siberian Medical Journal*. 2010; 5: 100–102.
- Prilozheniya k General'nomu tarifnomu soglasheniyu po tarifam na meditsinskuyu pomoshch (meditsinskiye uslugi) i usloviyam oplaty meditsinskoy pomoshchi, okazyvayemoy v ramkakh deystvuyushchey Territorialnoy programmy obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya grazhdan Rossiyskoy Federatsii v Sankt-Peterburge na 2012 g.* [Annexes to the General Tariff Agreement on Tariffs for Medical Care (Medical Services) and Terms of Payment of the Medical Help Given Within the Existing Territorial Program of Obligatory Medical Insurance of Citizens of the Russian Federation in St. Petersburg for 201.] (www.spboms.ru)
- Zyryanov S.K., Belousov Yu.B. *Farmakoeconomika — Pharmacoeconomics*. 2011; 4 (4): 41–49.

18. Doskin V.A., Keller Kh., Murayenko N.M., Tonkova-Yampolskaya R.V. *Morfofunktsional'nyye konstanty detskogo organizma: spravochnik* [Morphofunctional Constants of Children's Organism: Reference Book]. M.: *Meditsina*. 1997. 288 p.
19. Dement'yeva G.M., Korotkova Ye.V. *Voprosy okhrany materinstva i detstva — Problems of Protection of Motherhood and Childhood*. 1981; 2: 15–20.
20. Chiou C.F., Weaver M.R. et al. Development of the multi-attribute Pediatric Asthma Health Outcome Measure (PAHOM). *Int. J. Qual. Health Care*. 2005; 17: 23–30.
21. Hlatky M., Owens D., Sanders G. Cost-effectiveness as an outcome in randomized clinical trials. *Clin. Trials* 2006; 3: 543. DOI: 10.1177/1740774506073105.
22. Rawlins M., Culyer A. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *BMJ*. 2004; 329: 224–227.
23. Resch B., Gusenleitner W., Nuijten M. et al. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin. Therapeutics*. 2008; 30 (4): 749–760.
24. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): *World Health Organization*. 2001.
25. Gaziano T. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. *Cardiology Rounds*. 2005; 9 (2): 3547–3553.