



Романова И.С.¹✉, Кожанова И.Н.¹, Чак Т.А.¹, Семёнов А.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

Фармакоэкономическая оценка применения Гамманорм/Скувига (иммуноглобулина нормального человеческого для подкожного введения, раствор 165 мг/мл) для лечения взрослых пациентов с первичным иммунодефицитом в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Романова И.С. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, написание текста; Кожанова И.Н. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, написание текста; Семёнов А.В. – систематический поиск литературы, написание текста; Чак Т.А. – редактирование статьи.

Подана: 31.05.2024

Принята: 12.07.2024

Контакты: irina.romanova@tut.by, kozhanovairina@mail.ru, tatyachak@mail.ru, semenov@rncpmt.by

Резюме

Первичные иммунодефицитные расстройства (ПИД) – группа наследственных заболеваний, влияющих на функцию иммунной системы. По состоянию на 2022 г., во всем мире описано более 400 типов ПИД, возникших в результате 430 выявленных дефектов генов. Пациенты с ПИД страдают частыми, рецидивирующими и во многих случаях тяжелыми инфекциями, что создает большую нагрузку на систему здравоохранения как по лечению основного заболевания, так и по развитию вторичных осложнений, требует значительных затрат со стороны государства. Лечение ПИД включает профилактику и контроль рецидивирующих инфекций, устранение основной причины иммунного нарушения и терапию связанных с ним заболеваний (аутоиммунных или онкологических). Иммуноглобулиновая терапия остается основной патогенетического лечения значительного числа пациентов с ПИД.

Объектом исследования является фармакоэкономическая приемлемость использования нормального человеческого иммуноглобулина для подкожного введения в системе здравоохранения Республики Беларусь с использованием анализа «цена – заболевание» и анализа «затраты – польза».

Ключевые слова: первичный иммунодефицит у взрослых пациентов, Гамманорм, Скувига, иммуноглобулин, рандомизированные клинические исследования, анализ стоимости болезни, анализ эффективности затрат, фармакоэкономика

Romanova I.¹, Kozhanova I.¹, Chak T.¹, Semyonov A.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Healthcare, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic Evaluation of the Use of Gammanorm/Scuvig (Normal Human Immunoglobulin for Subcutaneous Administration, Solution 165 mg/ml) for the Treatment of Adult Patients with Primary Immunodeficiency in the Healthcare System of the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Romanova I. – concept and design of the publication, systematic literature search, writing the text; Kozhanova I. – concept and design of the publication, systematic literature search, writing the text; Semenov A. – systematic literature search, writing the text; Chak T. – editing the article.

Submitted: 31.05.2024

Accepted: 12.07.2024

Contacts: irina.romanova@tut.by, kozhanovairina@mail.ru, tatyanchak@mail.ru, semenov@mpcmt.by

Abstract

Primary immunodeficiency disorders (PIDs) are a group of inherited diseases that affect the function of the immune system. As of 2022, more than 400 types of PIDs have been described worldwide, resulting from 430 identified gene defects. Patients with PIDs suffer from frequent, recurrent and, in many cases, severe infections, which creates a large burden on the healthcare system to treat both the underlying disease and the development of secondary complications, and requires significant costs from the state. Treatment of PIDs includes prevention and control of recurrent infections, elimination of the underlying cause of the immune disorder, and therapy for diseases associated with it (autoimmune or oncological). Immunoglobulin therapy remains the basis of pathogenetic treatment for a significant number of patients with PIDs.

The object of the study is the pharmacoeconomic acceptability of the use of normal human immunoglobulin for subcutaneous administration in the healthcare system of the Republic of Belarus using the cost-of-disease analysis and cost-utility analysis.

Keywords: primary immunodeficiency in adult patients, Gammanorm, Skuviga, immunoglobulin, randomized clinical trials, cost-of-illness analysis, cost-utility analysis, pharmacoeconomics

■ ВВЕДЕНИЕ

Ранние первичные иммунодефицитные состояния (ПИД) традиционно считались редкими заболеваниями (один случай на 50 000–100 000 рождений), но впоследствии были обнаружены новые генетические варианты мутации, также классифицируемые как врожденные нарушения иммунитета, которые могут встречаться с частотой один случай на 1000–5000 рождений [11].

Точная распространенность ПИД в общей популяции Республики Беларусь, как и во всем мире, неизвестна. В то же время в результате внедрения эффективных протоколов диагностики и лечения пациентов с ПИД, а также регулярного дополнительного обучения врачей в данной области количество выявляемых пациентов с диагнозом ПИД ежегодно растет как во всем мире, так и в Республике Беларусь. По состоянию на май 2023 года, количество пациентов с установленным диагнозом ПИД, согласно национальному регистру Республики Беларусь, составляет 706 пациентов (612 пациентов живы, 94 пациента умерли) [22]. В 2020 году в Беларуси было зарегистрировано 93 пациента с ПИД с нарушением антителообразования, из которых 83 пациента – дети до 18 лет. В конце 2022 года количество пациентов с ПИД с нарушением антителообразования возросло до 124, из которых 97 пациентов – дети до 18 лет, что может быть обусловлено распространением и улучшением методов диагностики заболеваний данной группы.

Ведущие специалисты в области первичных иммунодефицитов отмечают, что эти заболевания часто остаются нераспознанными, отсроченная диагностика и лечение распространены во всем мире, что может способствовать неоправданно высокой инвалидизации и смертности пациентов с ПИД [7]. Среди причин смертности у пациентов с ПИД в Беларуси, как и во всем мире, на первом месте стоят инфекционные осложнения, второе место занимают онкологические заболевания [6].

В отсутствие адекватной терапии ПИД характеризуются хроническим, тяжелым течением, что нередко приводит к летальным последствиям [18]. В этой связи во всем мире вопросам лечения пациентов с ПИД уделяется значительное внимание. Стандартом лечения ПИД в настоящее время является заместительная терапия IgG, проводимая либо внутривенно (ВВИГ), либо подкожно (ПКИГ) (далее – заместительная терапия IgG). Так, проведение заместительной терапии IgG предусмотрено клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с первичными иммунодефицитами (взрослое население)», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.10.2022 № 102.

Конкретные режимы дозирования и кратность применения лекарственных препаратов ПКИГ и ВВИГ определяются инструкциями по медицинскому применению. В течение стандартного 3–4-недельного периода введения ВВИГ IgG в сыворотке повышается до супрафизиологического уровня в течение 15 минут, а затем быстро падает в течение последующих 4–5 дней в результате уравнивания во внесосудистом пространстве и повышенного катаболизма IgG, который возникает при этом уровне (выше нормы). За этим следует более медленное снижение до следующей инфузии [16, 17]. Пиковый уровень сывороточного IgG после введения ВВИГ может способствовать системным побочным реакциям, таким как головная боль и боль в спине, в то время как более низкий сывороточный уровень IgG в конце 3–4-недельного цикла может привести к усталости или другим симптомам. В свою очередь, IgG, введенный подкожно, сначала медленно распределяется в местной подкожной клетчатке, диффундирует в сосудистое и внесосудистое пространство [17], что приводит к высокому и более стабильному уровню IgG в сыворотке между инфузиями [1, 17]. Тем не менее, ПКИГ требует более частых инфузий, чем ВВИГ, обычно один раз в неделю [1–3], по сравнению с частотой один раз в 3–4 недели для ВВИГ [8].

Фармакокинетические аспекты применения ПКИГ и ВВИГ обобщены в американском систематическом обзоре и метаанализе Shrestha P. в соавторстве с другими

исследователями, 2019 год [16]. Показано, что для ПКИГ характерны более высокий остаточный уровень IgG в крови в сравнении с ВВИГ, достоверная корреляция каждого повышения уровня IgG в крови со снижением частоты инфекций. Все это говорит о более физиологичной пологой кривой концентрации IgG в крови после применения ПКИГ (для достижения равноценного клинического эффекта требуется меньшая доза IgG). Важным преимуществом ПКИГ перед ВВИГ является также то, что венозный доступ не требуется [2, 10, 12, 13], также применение ПКИГ сохраняет время медицинских работников ввиду отсутствия необходимости госпитализации пациентов и, как следствие, снижает нагрузку на систему здравоохранения.

В открытом доступе также представлены отдельные исследования, уделяющие внимание вопросу изменения качества жизни при терапии ПКИГ. Наибольший интерес в этой части представляет международное исследование 2020 года Латышевой Е.В. в соавторстве с другими исследователями об эффективности и безопасности 16,5% раствора человеческого Ig для подкожного применения у взрослых пациентов с ПИД. В исследование были включены пациенты с ПИД (18–70 лет), ранее получавшие лечение ВВИГ. ПКИГ вводили пациентам подкожно один раз в неделю в течение 8 месяцев. Целью исследования было определить количество инфекций, нежелательных явлений и изменение качества жизни при переходе с лечения ВВИГ на ПКИГ. Исследование завершили 24 пациента из 25. Никаких серьезных бактериальных инфекций не отмечено. У трех пациентов (12,0%) наблюдалось нежелательное явление легкой степени тяжести, оцененное как связанное с применением ПКИГ. При оценке качества жизни в данном исследовании был использован неспецифический опросник SF-36, позволяющий измерить показатели физического и психического здоровья. Между исходным состоянием и 13-м визитом наблюдались улучшения как по средним показателям физического здоровья, так и по средним сводным показателям психического здоровья. Средние баллы по шкале SF-36 на 13-м визите находились в диапазоне от 41,0 до 57,5, а медианные баллы – от 44,5 до 100. На 13-м визите средний суммарный балл психического компонента составил 48,4 (медиана 50,4), а физического компонента – 48,4, суммарный балл составил 51,3 (медиана 53,4) [21].

Таким образом, исследованием было отмечено увеличение эффективности и безопасности лечения, связанное с отсутствием серьезных осложнений и нежелательных реакций, а также улучшение качества жизни пациентов на основании опроса о состоянии физического и психического здоровья до и после перехода модели терапии с ВВИГ на ПКИГ для лечения ПИД у взрослых пациентов [20].

Опубликованы также различные фармакоэкономические исследования, которые показывают экономическое преимущество использования ПКИГ [1, 12, 13].

Одними из первых преимуществ альтернативного введения иммуноглобулина в отношении стоимости заместительной терапии IgG продемонстрировали в Швеции. В исследовании от 1995 года на базе университетской клиники было показано, что ежегодные расходы на стационарное лечение подкожным введением иммуноглобулинов примерно в 3–4 раза ниже по сравнению с внутривенной терапией. Сравнение между двумя альтернативами терапии показало, что общая годовая стоимость подкожной терапии составила примерно 3100 долл. США по сравнению с 13 200 долл. США за внутривенную терапию [1].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе фармакоэкономического анализа оценить целесообразность применения ЛП Гамманорм/Скувига (иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения, раствор 165 мг/мл) для лечения пациентов с ПИД в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

После отбора публикаций, отвечающих выбранным критериям (пациенты с ПИД, применение иммуноглобулинов), и после согласования со всеми авторами в работу были включены следующие публикации и документы:

- Abolhassani H., Sadaghiani M.S., Aghamohammadi A. et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospitalbased intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Immunol.* 32(6), 1180–1192 (2012);
- Windegger T.M., Son Nghiem, Kim-Huong Nguyen et al. Cost-utility analysis comparing hospital-based intravenous immunoglobulin with home-based subcutaneous immunoglobulin in patients with secondary immunodeficiency. *Vox Sang.* 2019;114(3):237–246;
- Windegger T.M., Nghiem S., Nguyen K.H., Fung Y.L., Scuffham P.A. Primary immunodeficiency disease: a cost-utility analysis comparing intravenous vs subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in Australia. *Blood Transfus.* 2020;18:96–105;
- Latysheva E., Rodina Y., Sizyakina L., Totolian A., Tuzankina I. Efficacy and safety of octanorm (cutaqui[®]) in adults with primary immunodeficiencies with predominant antibody deficiency: a prospective, open-label study. *Immunotherapy.* 2020 Apr; 12(5): 299–309;
- Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с первичными иммунодефицитами (взрослое население)», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.10.2022 № 102;
- Общая характеристика лекарственного препарата Скувига: утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 6 июля 2021 г., № 809. URL: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10975_21_s.pdf (дата обращения 19.03.2022).

На основании отобранных публикаций и документов были определены ключевые параметры для проведения фармакоэкономического исследования, в том числе: требования по дозировкам при проведении заместительной терапии IgG, вероятности наступления клинических исходов, допущения для оценки качества жизни.

Дисконтирование затрат не проводилось.

При проведении исследования в расчетах учитывался курс евро, равный 3,0267 бел. руб., и курс доллара США, равный 2,8348 бел. руб. (курс Национального банка Республики Беларусь по состоянию на 16.03.2023).

В расчетах использована фактическая стоимость ЛП по данным открытого источника www.pharma.by (раздел «План государственных закупок 2022 года»). Стоимость ЛП IgG, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Стоимость консультации специалистов, клинико-лабораторных методов обследования пациентов – на основании платных услуг, размещенных на сайтах www.rnrcpf.by, www.11gkb.by, www.m9gkb.by, <https://2gkb.by/platnye-uslugi>, <https://invitro.by/>.

Таблица 1
Стоимость ЛП IgG, включенных в исследование, по данным открытого источника www.pharma.by
Table 1
The cost of the IgG medicine included in the study, according to an open source www.pharma.by

ЛП	Концентрация иммуноглобулина, мг/мл	Объем, мл (г)	Стоимость, BYN
Гамманорм/Скувиг	165	12 (1,98)	454,0
Октагам	50	50 (2,50)	595,9
Киовиг	100	50 (5,00)	1044,2

Фармакоэкономические расчеты проведены с использованием основных методов фармакоэкономического анализа: «стоимость болезни», «затраты – полезность». При проведении анализа «стоимость болезни» использована формула 1:

$$COI = DC + IC, \quad (1)$$

где COI – показатель стоимости болезни;
DC – прямые затраты;
IC – не прямые затраты.

Анализ «затраты – полезность» – это метод фармакоэкономического анализа, суть которого состоит в определении соотношения затраченных средств и полученной полезности в сравниваемых методах терапии.

При проведении анализа «затраты – полезность» использована формула 2:

$$CUR = (DC + IC) / Ut, \quad (2)$$

где CUR – показатель затрат на единицу полезности, соотношение «затраты – полезность» (т. е. стоимость единицы полезности);

DC – прямые затраты;
IC – не прямые затраты;
Ut – утилитарность (полезность) метода лечения.

В качестве единицы полезности (Ut) в настоящем анализе использован показатель качества жизни – QALY (Quality Adjusted Life-Years, или сохраненные годы качественной жизни). Расчет $QALY_{total}$ в настоящем исследовании выполнен в несколько этапов и принимает во внимание результаты и выводы сразу нескольких международных исследований [14, 19], международное исследование 2020 года, выполненное в условиях системы здравоохранения Российской Федерации (Латышева Е.В. и др.), которое основано на результатах опроса пациентов по неспецифическому опроснику SF-36, позволяющему оценить состояние показателей физического и психического здоровья пациентов с ПИД во время терапии с применением ПКИГ и ВВИГ [21]. Суммарная разница в качестве жизни была выше на 25,6% при использовании ПКИГ. Показатели качества жизни при разных состояниях здоровья пациента представлены в табл. 2.

Для проведения анализа «затраты – полезность» была построена модель Маркова с временным горизонтом 52 недели и длительностью Марковского цикла 1 неделя на основе вероятностей событий исследования Windegger T., 2019, визуально представленных на рис. 1, 2 [20].

Таблица 2
Показатели качества жизни при разных состояниях здоровья пациента
Table 2
Indicators of quality of life in different health conditions of the patient

Состояние	Значение качества жизни (среднее)
Без инфекции	0,98
С инфекцией	0,70
Бронхоэктаз без инфекции	0,72
Бронхоэктаз с инфекцией	0,44
Бронхоэктаз с инфекцией <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (синегнойная палочка)	0,44

В настоящем исследовании расчеты проведены для пула пациентов в количестве 100 человек, которым показана заместительная терапия IgG. Указанный размер выборки пациентов обоснован как с точки зрения его соотношения с рассчитанным вероятным размером целевой популяции пациентов с ПИД в Республике Беларусь, нуждающихся в применении заместительной терапии IgG (208 пациентов), так и с точки зрения удобства выполнения математического моделирования.

Выделены 6 возможных состояний здоровья пациента в ходе проведения заместительной терапии IgG: «без инфекции», «с инфекцией», «бронхоэктаз без инфекции», «бронхоэктаз с инфекцией», «бронхоэктаз с инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*», «смерть».

Прямые затраты включают в себя: стоимость ЛП, включая затраты на получение/введение; стоимость лечения возникающих осложнений, затраты на госпитализацию пациентов и иные затраты организаций здравоохранения (ОЗ), связанные с оказанием помощи.

Непрямые затраты были определены потерей валового внутреннего продукта (ВВП) за периоды исключения пациентов из процесса экономического воспроизводства, связанные с необходимостью получения ЛП, либо нахождением пациента в ОЗ для прохождения терапии. Рассчитаны выплаты по листкам нетрудоспособности исходя из кратности пребывания в стационарных условиях и средней заработной платы по стране.

Показатели, использованные при расчете непрямых затрат, представлены в табл. 3.

Таким образом, с учетом статистических данных в случае госпитализации пациента на 1 день для введения ВВИГ соответствующие потери ВВП оценены в размере 178,0 рубля.

Размер выплаты по листкам нетрудоспособности в связи с госпитализацией пациентов в случае ВВИГ-терапии рассчитан в размере 45,4 бел. руб. на человека в день.

Для тех пациентов, которые при прохождении заместительной терапии IgG остаются в состоянии «без инфекции», прямые затраты складывались только из стоимости поддерживающей дозы ЛП, рассчитанной в соответствии с необходимой частотой введения и с учетом затрат на получение/введение ЛП (в т. ч. регистрация в организациях здравоохранения, консультация врача-специалиста, пребывание в стационарных условиях при необходимости).

Для тех пациентов, у которых при прохождении заместительной терапии IgG возникали осложнения: инфекция, бронхоэктаз без инфекции, бронхоэктаз с инфекцией,

Таблица 3
Показатели, использованные при расчете не прямых затрат
Table 3
Indicators used in the calculation of indirect costs

Показатель	BYN	Источник информации
ВВП (2022)	191 370 000 000	https://myfin.by/stati/view/stalo-izvestno-naskolko-sokratilsa-vvp-belarusi-v-2022-godu
Численность занятого населения (2022), чел.	4 215 900	http://dataportal.belstat.gov.by/Indicators/Preview?key=153171
Количество рабочих дней в 2022 г.	255	https://www.mintrud.gov.by/uploads/files/Proizvodstvennyj-kalendar-2022.pdf
Ежедневный ВВП в пересчете на одного человека	178,0	Расчетное значение, полученное путем деления ВВП на численность занятого населения и на количество рабочих дней в году

бронхоэктаз с инфекцией *Pseudomonas aeruginosa* – прямые затраты складывались из стоимости поддерживающей дозы ЛП, рассчитанной в соответствии с необходимой частотой введения, затрат на получение/введение ЛП, а также затрат на лечение возникающих осложнений (стоимости ЛП, необходимых для лечения, консультации и прием у врачей-специалистов, проведение анализов для диагностики и лечения).

Совокупные прямые затраты для лечения 100 пациентов складывались из индивидуально рассчитанных затрат для каждого из 6 обозначенных состояний здоровья, умноженных на долю пациентов, для которых каждое такое состояние здоровья вероятно возникает при заместительной терапии IgG с использованием ПКИГ

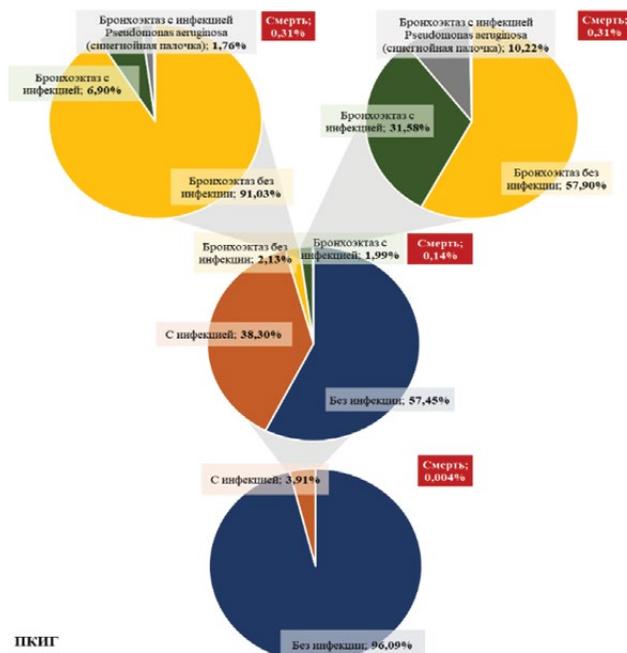


Рис. 1. Переход в различные состояния для ПКИГ
Fig. 1. Transition to different states for SCIG

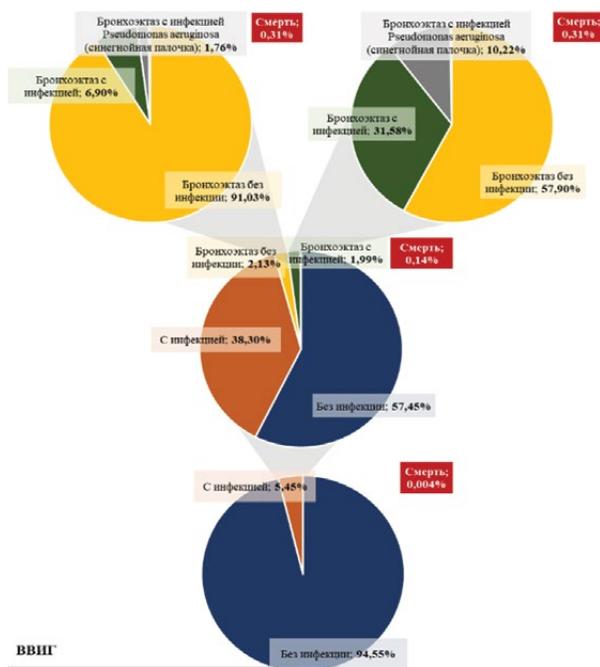


Рис. 2. Переход в различные состояния для ВВИГ
Fig. 2. Transition to different states for IVIG

и ВВИГ. Затраты для 100 человек рассчитывались каждую неделю с учетом изменения численности пациентов для каждого состояния здоровья в построенной модели и суммировались за 52 недели ввиду принятого горизонта расчетов 1 год.

Стоимость поддерживающей дозы для каждого ЛП рассчитана как среднее значение стоимости еженедельной минимальной дозы в 0,093 г на 1 кг массы пациента и стоимости максимальной дозы в 0,187 г на 1 кг массы пациента. В модели рассматривается пациент весом 74 кг, исходя из средней массы взрослого человека 20 лет и старше. Таким образом, минимальная доза для взрослого пациента весом 74 кг составила 6,9 г (0,093 г × 74 кг), максимальная – 13,8 г (0,187 г × 74 кг). Минимальная и максимальная поддерживающая доза для сравниваемых ЛП представлены в табл. 4.

С учетом указанной стоимости единицы каждого сравниваемого IgG (табл. 1) и на основании клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с первичными

Таблица 4
Минимальная и максимальная поддерживающая доза для сравниваемых ЛП
Table 4
Minimum and maximum maintenance dose for the compared drugs

Поддерживающая доза	Гамманорм/Скувиг	Октагам	Киовиг
Минимальная	42 мл (6,9 г × 1000/165 мг/мл)	138 мл (6,9 г × 1000/50 мг/мл)	69 мл (6,9 г × 1000/100 мг/мл)
Максимальная	84 мл (13,8 г × 1000/165 мг/мл)	276 мл (13,8 г × 1000/50 мг/мл)	138 мл (13,8 г × 1000/100 мг/мл)

Таблица 5
Расчет средней стоимости доз ЛП
Table 5
Calculation of the average cost of doses of medicines

Наименование ЛП	Стоимость поддерживающей дозы, BYN		
	минимальная	максимальная	средняя
Гамманорм/Скувиг	1584	3167	2376
Октагам	1646	3292	2469
Киовиг	1442	2885	2164

Таблица 6
Итоговая стоимость лечения осложнений
Table 6
The total cost of treatment of complications

Осложнение	Стоимость недели лечения, BYN		
	Минимальная	Максимальная	Средняя
Пневмония взрослые (инфекция)	1324,1	2077,9	1718,6
Бронхоэктазы без инфекции	15,1	28,5	21,8
Бронхоэктазы с инфекцией (тяжелая пневмония)	1420,8	2230,3	1801,0
Синегойная палочка (нозокомиальная пневмония)	1302,6	2431,9	1590,0

иммунодефицитами (взрослое население)» была рассчитана стоимость поддерживающей дозы каждого ЛП (табл. 5).

Таким образом, средняя стоимость поддерживающей дозы ЛП Гамманорм/Скувиг составляет 2376 бел. руб., что на 9,8% выше средней стоимости поддерживающей дозы ЛП Киовиг и на 3,8% ниже средней стоимости поддерживающей дозы ЛП Октагам.

При расчете стоимости лечения осложнений учтены затраты на обязательную диагностику, включающую пребывание в стационарных условиях, консультацию врача-специалиста, основной перечень анализов и инструментальных исследований, и дополнительную диагностику, включающую компьютерную томографию грудной полости и бронхоскопию, а также затраты на соответствующие ЛП для различных вариантов комбинаций (табл. 6).

Результаты анализа «стоимость болезни». В результате сложения всех полученных прямых и непрямых затрат для лечения 100 пациентов за 52 недели были получены следующие итоги по стоимости заместительной терапии IgG с применением трех сравниваемых ЛП:

- совокупные затраты системы здравоохранения на лечение 100 пациентов с применением ЛП Гамманорм/Скувиг оцениваются в размере около 12,586 млн бел. руб.;
- совокупные затраты системы здравоохранения на лечение 100 пациентов с применением ЛП Октагам оцениваются в размере около 13,126 млн бел. руб. (возрастают на 4,3%);
- совокупные затраты системы здравоохранения на лечение 100 пациентов с применением ЛП Киовиг оцениваются в размере около 11,55 млн бел. руб. (уменьшаются на 8,2%).

Таким образом, результаты проведенного анализа «стоимость болезни» позволяют исключить из дальнейшего сравнения ЛП Октагам (ВВИГ), поскольку затраты системы здравоохранения на проведение заместительной терапии IgG с его применением

превосходят соответствующие затраты в случае применения ЛП Гамманорм/Скувиг (ПКИГ). То есть с учетом равной высокой клинической эффективности обоих препаратов, принимая во внимание более высокие затраты в случае применения ЛП Октагам, наиболее экономически обоснованным в условиях Республики Беларусь является использование ЛП Гамманорм/Скувиг (ПКИГ).

Результаты анализа «затраты – полезность». В результате анализа «стоимость болезни» было установлено, что применение при заместительной терапии IgG ЛП Октагам означает более высокие прямые и непрямые затраты системы здравоохранения по сравнению с исследуемым препаратом Скувиг, а также более низкий показатель $QALY_{total}$, рассчитанный для ЛП Октагам, анализ «затраты – полезность» для ЛП Скувиг в сравнении с ЛП Октагам не проводился.

С другой стороны, учитывая несколько более низкие затраты на проведение заместительной терапии IgG с использованием ЛП Киовиг и в то же время более высокий показатель качества жизни при использовании ЛП Скувиг в сравнении с ЛП Киовиг, для указанной пары ЛП дополнительно произведены расчет и сравнение показателя CUR, характеризующего затраты на единицу полезности.

Результаты расчета и сравнения показателя CUR для сравниваемых ЛП представлены в табл. 7.

Результаты проведенного анализа «затраты – полезность» позволяют сделать вывод о том, что совокупные затраты на проведение заместительной терапии IgG при использовании ЛП Гамманорм/Скувиг выше, чем при использовании ЛП Киовиг (8,79%), при этом использование ЛП Гамманорм/Скувиг позволяет обеспечить более высокие показатели качества жизни пациентов с ПИД.

В результате совокупные затраты на единицу полезности в случае применения ЛП Киовиг возрастают по сравнению с ЛП Скувиг на 15,2%. В денежном выражении такое превышение составляет 20,2 тыс. рублей (7,1 тыс. долларов США или 6,7 тыс. евро) на 1 QALY. Более низкое рассчитанное соотношение совокупных затрат на единицу полезности (CUR) обуславливает большую экономичность заместительной терапии IgG с применением ЛП Гамманорм/Скувиг.

Таблица 7
Результаты анализа «затраты – полезность» применения ЛП Гамманорм/Скувиг и ЛП Киовиг
Table 7
The results of the cost-benefit analysis of the use of Gammanorm/Skuviga and Kiovig

Показатель	Подкожно – Гамманорм/Скувиг	Внутривенно – Киовиг
	BYN	BYN
Совокупные затраты на 100 пациентов, в год (сумма прямых и непрямых затрат, DC + IC)	12 586 520	11 550 196
$QALY_{total}$ (100 пациентов)	94,96	75,62
CUR (затраты на единицу полезности, 1 QALY)	132 539	152 746
Превышение CUR (совокупных затрат на единицу полезности) по сравнению с исследуемым ЛП Скувиг ($D\ CUR, CUR_{Киовиг} - CUR_{Скувиг}$), абсолютное выражение	–	20 207
Превышение совокупных затрат на единицу полезности по сравнению с исследуемым ЛП Скувиг ($D\ CUR, CUR_{Киовиг} - CUR_{Скувиг}$), %	–	+15,2%

Таким образом, указанные результаты в совокупности обуславливают общественно-социальный и экономический приоритет в отношении использования ЛП Гамманорм/Скувиг при проведении заместительной терапии IgG в сравнении с ЛП Киовиг, поскольку:

1. Использование ЛП Гамманорм/Скувиг при проведении заместительной терапии IgG показывает большую эффективность по сравнению с использованием ЛП Киовиг, приводя к более выраженному (на 25,6%) улучшению качества жизни пациентов.
2. Использование ЛП Гамманорм/Скувиг при проведении заместительной терапии IgG с точки зрения клинико-экономического анализа требует меньших затрат для достижения 1 QALY, поскольку ЛП Гамманорм/Скувиг по сравнению с ЛП Киовиг обладает меньшим значением коэффициента CUR «затраты – полезность»: 132 539 рублей / QALY для ЛП Гамманорм/Скувиг и 152 746 рублей / QALY для ЛП Киовиг, т. е. превышение коэффициента CUR для ЛП Киовиг составляет +15,2%.

Определение вероятного размера целевой популяции пациентов с ПИД, нуждающихся в применении заместительной терапии IgG. В мае 2023 года в Республике Беларусь было зарегистрировано 706 пациентов с ПИД, 612 из которых живы, 94 – умерли. Данная информация, а также сведения о распространенности ПИД в европейском регионе позволяют определить вероятную популяцию пациентов, нуждающихся в применении заместительной терапии IgG, в Республике Беларусь.

Так, при совокупном количестве пациентов с ПИД, зарегистрированных в Республике Беларусь, равном 706 пациентам, 84 из них – пациенты с формой ОВИН (общей вариабельной иммунной недостаточностью), что составляет 11,9% от общего количества. Среднее число пациентов с ПИД в Республике Беларусь с учетом экстраполяции европейских данных составляет 1750 пациентов, что, учитывая текущую фактическую долю пациентов с формой ОВИН, позволяет оценить среднее потенциальное число пациентов в Республике Беларусь, нуждающихся в применении заместительной терапии IgG, в количестве 208 пациентов (11,9% – доля от совокупного количества с учетом экстраполяции европейских данных).

В соответствии с общемировой частотой встречаемости данной патологии на душу населения (один случай на 1000–5000 рождений) [11], общее число пациентов с ПИД в Республике Беларусь может варьироваться в пределах 1800–9000 человек, если принимать в расчет население страны на 1 января 2023 года. С учетом фактической доли пациентов с ОВИН среди зарегистрированных в Республике Беларусь пациентов количество нуждающихся в заместительной терапии IgG, таким образом, может находиться в пределах 200–1000 человек.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растущее количество пациентов с диагнозом ПИД с нарушением антителообразования обуславливает актуальность выбора метода терапии, обеспечивающего соблюдение трех ключевых условий: наиболее высокую клиническую эффективность для пациента, максимальное сохранение качества жизни пациента, а также оптимальный уровень затрат для системы здравоохранения.

Полученные результаты в совокупности обуславливают общественно-социальный и экономический приоритет в отношении использования ЛП Скувиг при проведении заместительной терапии IgG по сравнению с другими доступными на рынке Республики Беларусь препаратами (ЛП Киовиг, ЛП Октагам).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Clinical protocol "Diagnosis and treatment of children with oncological and hematological diseases": Approved by the decree of the Ministry of Health, ed. Belarus, December 5, 2022, № 113.* Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/novoobrazovaniya.php> (accessed 11 October 2023). (in Russian)
2. Gardulf A., Andersen V., Björkander J. et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*. 1995;345(8946):365–369. doi: 10.1016/s0140-6736(95)90346-1.
3. Abrahamsen T.G., Sandersen H., Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics*. 1996;98(6 pt. 1):1127–1131.
4. Hansen S., Gustafson R., Smith C.I.E. et al. Express subcutaneous IgG infusions: decreased time of delivery with maintained safety. *Clin Immunol*. 2002;104(3):237–241. doi: 10.1006/clim.2002.5215.
5. Hoffmann F., Tascou S., Debes A. Wirksamkeit und Verträglichkeit des subkutanen Immunoglobulin- Präparates gammanorma in der behandlung von primären Immunodefekten: ergebnisse einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie. Presented at: *Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin*. Bielefeld, Germany, 22–25 September 2011.
6. Gardulf A. Clinical experiences in primary and secondary immunodeficiencies and immune-mediated conditions using Gammanorm®). *Immunotherapy*. 2016;8(5):633–647. doi: 10.2217/imt-2015-0013.
7. Belevtsev M., Zharankova Yu., Aleshkevich S. Primary immunodeficiency in the Republic of Belarus: clinical and epidemiological analysis. *Healthcare*. 2020;(2):23–29. (in Russian)
8. Picard C., Bobby G., Al-Herz W. et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96–128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9.
9. Abolhassani H., Sadaghiani M.S., Aghamohammadi A. et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis *J Clin Immunol*. 2012;32(6):1180–1192. doi: 10.1007/s10875-012-9720-1.
10. Kobayashi R.H., Litzman J., Rizvi S. et al. Overview of subcutaneous immunoglobulin 16.5% in primary and secondary immunodeficiency diseases. *Immunotherapy*. 2022;14(4):259–270. doi: 10.2217/imt-2021-0313.
11. Krivan G., Jolles S., Granados E.L. et al. New insights in the use of immunoglobulins for the management of immune deficiency (PID) patients. *Am J Clin Exp Immunol*. 2017;6(5):76–83.
12. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x.
13. Högy B., Keinecke H.O., Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ*. 2005;6(1):24–29. doi: 10.1007/s10198-004-0250-5.
14. Ho C., Membe S., Cimon K. et al. *Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: systematic review and economic evaluation*. Technology report № 98. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2008. Available at: <https://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=32008000103&LinkFrom=OAI&ID=32008000103> (accessed 12 March 2023).
15. Windegger T.M., Nghiem S., Nguyen K.H. et al. Primary immunodeficiency disease: a cost-utility analysis comparing intravenous vs subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in Australia. *Blood Transfus*. 2020;18(2):96–105. doi: 10.2450/2019.0083-19.
16. Shrestha P., Karmacharya P., Wang Z. et al. Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *World Allergy Organ J*. 2019;12(10). doi: 10.1016/j.waojou.2019.100068.
17. Moore M.L., Quinn J.M. Subcutaneous immunoglobulin therapy in pediatric primary antibody deficiency. *Ped Health*. 2009;3(3):231–240. doi: 10.2217/phe.09.17.
18. Bonilla F.A. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28(4):803–819. doi: 10.1016/j.jiac.2008.06.006.
19. Chapel H., Prevot J., Gaspar H.B. et al. Primary immune deficiencies – principles of care. *Front in Immunol*. 2014;5. doi: 10.3389/fimmu.2014.00627.
20. Windegger T.M., Nghiem S., Nguyen K.H. et al. Cost-utility analysis comparing hospital-based intravenous immunoglobulin with home-based subcutaneous immunoglobulin in patients with secondary immunodeficiency. *Vox Sang*. 2019;114(3):237–246. doi: 10.1111/vox.12760.
21. Latysheva E., Rodina Y., Sizyakina L. et al. Efficacy and safety of octanorm (cutaqui®) in adults with primary immunodeficiencies with predominant antibody deficiency: a prospective, open-label study. *Immunotherapy*. 2020;12(5):299–309. doi: 10.2217/imt-2020-0012.
22. Zharankova Yu., Aleshkevich S., Shitikova M. et al. Features of clinical manifestation in patients with primary immunodeficiency in the Republic of Belarus. *Recipe*. 2022;25(6):731–743. doi: 10.34883/PI.2022.25.6.004. (in Russian)