



Кожанова И.Н., Романова И.С.✉, Чак Т.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного препарата ОктапласЛГ для лечения пациентов с комбинированными дефицитами факторов свертывания крови в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Подана: 28.04.2023

Принята: 25.05.2023

Контакты: irina.romanova@tut.by

Резюме

Введение. При значительных дефицитах факторов свертывания крови у пациентов отмечаются жизнеугрожающие кровотечения. Основой лечения пациентов с комбинированными дефицитами факторов является специфическая заместительная терапия лекарственными препаратами (ЛП) или компонентами крови, содержащими дефицитные факторы свертывания.

Материалы и методы. Настоящее фармакоэкономическое исследование выполнено с применением анализа «минимизации затрат» и анализа «затраты/полезность» на базе построенной модели Маркова с временным горизонтом 25 лет. Проведен анализ чувствительности результатов исследования с учетом снижения объема потребления ЛП ОктапласЛГ на 30% по сравнению со свежезамороженной плазмой (СЗП), уменьшения временного горизонта модели до 5 лет, альтернативной оценки посттрансфузионных рисков.

Результаты. Стоимость ЛП ОктапласЛГ ниже СЗП, подвергнутой патогенредукции любым из доступных в Республике Беларусь способов. Отсутствуют какие-либо доказанные клинические преимущества патогенредуцированной СЗП по сравнению с ЛП ОктапласЛГ, тогда как имеются научные данные о клинических преимуществах ЛП ОктапласЛГ по сравнению с СЗП, не подвергшейся патогенредукции. ОктапласЛГ является ЛП, который производится в соответствии со стандартами GMP и подвергается доклиническим и клиническим испытаниям в соответствии с GCP. Результаты дополнительно проведенного анализа «затраты/полезность» также показали экономическую целесообразность применения технологии лечения с использованием ЛП ОктапласЛГ.

Выводы. Целесообразность применения ЛП ОктапласЛГ для лечения пациентов с комбинированными дефицитами факторов свертывания крови в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь с позиции фармакоэкономического анализа научно обоснована в сравнении с обычной СЗП (СЗП без редукции патогенов).



Использование ОктапласЛГ является доминирующей технологией в сравнении с патогенредуцированной плазмой с клинико-экономической точки зрения.

Ключевые слова: дефицитные факторы свертывания, компоненты крови, заместительная терапия лекарственными препаратами

Kozhanova I., Romanova I., Chak T.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomical Evaluation of the Use of the Medicine Octaplas LG the Treatment of Patients with Combined Deficiencies of Blood Clotting Factors in the Conditions of the Healthcare System of the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 28.04.2023

Accepted: 25.05.2023

Contacts: irina.romanova@tut.by

Abstract

Life-threatening bleeding is noted in patients with significant deficits of clotting factors. The basis for the treatment of patients with combined deficiencies of blood clotting factors is specific replacement therapy with medicines or blood components containing deficient clotting factors.

Materials and methods. The present pharmacoeconomical study was performed using the analysis of "cost minimization" and the analysis of "costs/utility" based on the constructed Markov model with a time horizon of 25 years. Sensitivity analysis was carried out taking into account results of the study which demonstrated volume reduction with infusion of the medicine OctaplasLG by 30% compared with freshly frozen plasma (FFP), reduction of the time horizon of the model to 5 years, alternative data about posttransfusion complications.

Results. The cost of the medicine OctaplasLG is lower than any of the methods of pathogen reduction of FFP available in the Republic of Belarus. There are no proven clinical benefits of pathogen-reduced FFP compared to the medicine OctaplasLG, whereas there is scientific evidence on the clinical benefits of the medicine OctaplasLG compared to non-pathogen-reduced FFP. OctaplasLG is a subject to GMP production and is subject of preclinical and clinical trials in accordance with GCP. The results of the additional cost/utility analysis also showed the economic rationale for using the medicine OctaplasLG.

Conclusions. The expediency of using the medicine OctaplasLG for the treatment of patients with combined deficiencies of blood clotting factors is scientifically justified in the conditions of the healthcare system of the Republic of Belarus in comparison with normal

FFP (without reduction of pathogens) from the standpoint of pharmacoeconomical analysis. The use of OctaplasLG is the dominant technology compared to pathogen-reduced plasma from a clinical and economic point of view.

Keywords: deficient clotting factors, blood components, drug replacement therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

При значительных дефицитах факторов свертывания крови у пациентов отмечаются жизнеугрожающие кровотечения, к которым относятся: кровотечения/кровотечения/кровоизлияния в центральную нервную систему; кровотечения/кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт; кровотечения/кровоизлияния в шею/горло; забрюшинная гематома.

Основой лечения пациентов с комбинированными дефицитами факторов свертывания крови является специфическая заместительная терапия лекарственными препаратами (ЛП) или компонентами крови, содержащими дефицитные (сниженное количество или отсутствующие) факторы свертывания. Заместительная терапия проводится по факту кровотечения.

При купировании кровотечений имеются риски осложнения инфекционного и неинфекционного происхождения. Применение ЛП из плазмы крови человека, обработанной методом сольвент-детергент, таких как ЛП ОктапласЛГ, представляет собой одну из стратегий снижения риска развития таких осложнений [1].

ЛП ОктапласЛГ содержит стандартизированный уровень факторов свертывания, который является следствием пулирования, а именно смешивания в процессе производства до 1500 донаций. Пулирование позволяет нивелировать индивидуальные различия в концентрации факторов свертывания между донорами и добиться их концентрации с минимальным разбросом показателей. В результате, согласно проведенным исследованиям, для обеспечения гемостаза требуется на 30% меньший объем жидкости при использовании ЛП ОктапласЛГ, чем при использовании СЗП [2]. В настоящем исследовании указанное свойство ЛП ОктапласЛГ не используется в расчетах в рамках основного (базового) сценария, поскольку в основу расчетов заложены требования инструкции Переливание донорской крови и ее компонентов: инструкция по применению № 118-1103, утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 1 декабря 2003 года, и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ОктапласЛГ в части режима дозирования [3]. Однако, принимая во внимание наличие соответствующих исследований в других странах, данный вариант рассматривается в качестве альтернативного сценария в рамках выполнения анализа чувствительности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом текущего исследования является экономическая целесообразность применения ЛП ОктапласЛГ для лечения пациентов с комбинированными дефицитами факторов свертывания крови в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь в сравнении с СЗП, патогенредуцированной СЗП (как более близкой по своим клиническим свойствам альтернативе исследуемому ЛП) в разрезе вирусных и клинических осложнений.



Исследование проведено в соответствии с инструкцией по применению «Порядок проведения клинико-экономических исследований», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 03.10.2008 г.

Для оценки клинической эффективности ЛП ОктапласЛГ у пациентов с комбинированными дефицитами факторов свертывания крови в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь, а также для определения безопасности применения препарата проводился библиографический поиск в доступных литературных источниках и электронных базах данных MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials и Database of Abstracts of Reviews of Effects с использованием необходимых ключевых слов. Проводился поиск в библиографиях медицинских журналов и материалах конгрессов, в том числе ISPOR, по ссылкам, полученным при анализе публикаций, отобранных при первоначальном поиске. Также проводится поиск по общим и специализированным электронным источникам: US Food and Drug Administration, NICE, The European Medicines Agency. Были отобраны литературные источники, подтверждающие клиническую эффективность ЛП ОктапласЛГ у пациентов с комбинированными дефицитами факторов свертывания крови [1, 4, 5, 8]. Были проанализированы статьи, описывающие клинико-экономические исследования, оценивающие экономическое влияние препарата ОктапласЛГ на системы здравоохранения Великобритании и Канады [6, 7].

При проведении исследования использован анализ «минимизации затрат», в котором проводилось прямое сравнение стоимости 1 мл компонентов крови с разным способом заготовки и стоимости 1 мл ЛП ОктапласЛГ. В настоящем исследовании в качестве затрат использованы прямые медицинские затраты (связанные с фармакотерапией пациентов с комбинированными дефицитами факторов свертывания крови и осложнениями, возникающими в результате переливания препаратов крови).

Для выполнения анализа «затраты/полезность» была построена модель Маркова ведения пациента после переливания компонентов крови (СЗП, патогенредуцированная СЗП) или ЛП ОктапласЛГ с учетом вероятности развития осложнений и последствий переливания. Все полученные при базовом анализе данные подвергались анализу чувствительности с учетом уменьшения объема вводимого ЛП ОктапласЛГ на 30% по сравнению с объемом СЗП [2]. С целью оценки экономической целесообразности применения ЛП ОктапласЛГ для пациентов различных возрастных категорий также был проведен анализ чувствительности при уменьшении временного горизонта до 5 лет. Также были использованы альтернативные данные резидуального риска инфекций, полученные при выполнении поиска в библиографических источниках. Результаты представлены с позиции системы здравоохранения Республики Беларусь.

В качестве наиболее близких к ЛП ОктапласЛГ из существующих в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь технологий при проведении данного исследования определена СЗП (компонент крови, не является ЛП), и в частности патогенредуцированная плазма. В то же время необходимо отметить, что патогенредуцированная плазма не является ЛП. Патогенредуцированная плазма не имеет известных преимуществ по сравнению с ЛП ОктапласЛГ и не является абсолютным эквивалентом препарата.

Логика исследования заключалась в моделировании на основании имеющихся литературных данных о вероятностях развития осложнений после переливания компонентов крови (СЗП без патогенредукции) и/или в результате применения ЛП ОктапласЛГ для различных сценариев ведения пациентов. При этом проводилась экономическая оценка затрат, необходимых для лечения возникающих осложнений и нежелательных реакций в каждом случае. Все затраты при этом оценивались с учетом потенциального возраста социальной полезности для общества (до пенсионного возраста, который в исследовании принят как средний для мужчин и женщин – 63,5 года). Дисконтирование затрат не проводилось.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ «минимизации затрат»

При проведении анализа «минимизации затрат» использованы стоимостные характеристики СЗП с учетом методов заготовки и методов патогенредукции в сопоставлении со стоимостью ЛП ОктапласЛГ.

Сравнение стоимости ЛП ОктапласЛГ и себестоимости заготовки СЗП на возмездной основе позволяет выяснить, что стоимость 200 мл ЛП ОктапласЛГ дороже стоимости аналогичного объема СЗП из единицы (дозы) крови цельной в 2,6 раза; СЗП, полученной мануальным аферезом, – в 2,7 раза, а СЗП, полученной автоматическим аферезом, – в 1,9 раза.

При этом, принимая во внимание клиническую эффективность и преимущества ЛП ОктапласЛГ, сравнение стоимости данного ЛП целесообразно проводить со стоимостью патогенредуцированной СЗП. Соответствующее сравнение стоимости 200 мл патогенредуцированной СЗП и ЛП ОктапласЛГ показало прямо противоположные результаты. Так, стоимость 200 мл ЛП ОктапласЛГ меньше, чем себестоимости сопоставимых объемов СЗП по всем доступным методам патогенредукции (Мирасол, Терафлекс-МБ-плазма, Интерсепт), величина такого эффекта составляет от 56,4 до 194,4 бел. руб., или от 15% до 38%.

Принимая во внимание отсутствие в системе здравоохранения Республики Беларусь полноценных аналогов ЛП ОктапласЛГ, применение в рамках данного исследования метода «минимизации затрат» носит несколько ограниченный характер, поскольку нельзя без отдельных оговорок утверждать о равноценном клиническом эффекте рассматриваемых технологий лечения. Для целей данного исследования с точки зрения клинической эффективности сравнение ЛП ОктапласЛГ можно проводить с патогенредуцированной СЗП. Однако необходимо учитывать следующее:

- патогенредуцированная СЗП является компонентом крови и не требует проведения клинических исследований согласно национальной регуляции;
- не учитывается показанный в исследованиях на 30% меньший объем ЛП ОктапласЛГ, необходимый для достижения клинического эффекта по сравнению со стандартной СЗП;
- в настоящее время нет данных о каких-либо преимуществах патогенредуцированной СЗП перед ЛП ОктапласЛГ.

Результаты анализа «минимизации затрат»: при сравнении патогенредуцированной СЗП и ЛП ОктапласЛГ показано, что ЛП ОктапласЛГ является наименее затратной



технологией. Стоимость единицы ЛП ОктапласЛГ меньше на 15%, 21%, 38% в сравнении с используемыми в службе крови методами патогенредукции (соответственно Мирасол, Интерсепт, Терафлекс-МБ-плазма).

Таким образом, ЛП ОктапласЛГ является доминирующим продуктом по сравнению с патогенредуцированной плазмой с клинико-экономической точки зрения на основании проведенного анализа минимизации затрат.

Анализ «затраты/полезность». Общие вопросы

Согласно инструкции Министерства здравоохранения Республики Беларусь по переливанию донорской крови и ее компонентов [3], с целью восполнения дефицита активности свертывающих факторов в крови пациента СЗП назначают в дозе 10–15 мл на кг веса (в среднем 12,5 мл на кг веса).

В соответствии с инструкцией к ЛП ОктапласЛГ, достаточной дозой для кровоостанавливающего действия при незначительных и умеренных кровотечениях или хирургическом вмешательстве у пациентов с дефицитом фактора свертывания крови является 5–20 мл на кг веса (в среднем 12,5 мл на кг веса).

Средняя доза в случае переливания СЗП совпадает со средней дозой введения ЛП ОктапласЛГ при дефицитах факторов свертывания крови и составляет 12,5 мл на кг веса.

Для расчетов принято допущение, что средний вес взрослого человека составляет 90 кг. Средний объем переливания СЗП / введения ЛП ОктапласЛГ при дефицитах факторов свертывания крови, соответственно, составляет 1125 мл.

В силу отсутствия релевантной статистики по вероятностям развития осложнений после переливания компонентов крови в Республике Беларусь для целей исследования использовались данные канадских исследователей – вероятность (1) [6]. Это связано с тем, что канадское исследование является одним из наиболее полных и часто цитируемых в рассматриваемой области. При этом проводилась корректировка отдельных показателей в части остаточного риска инфицирования при переливании крови на их значения, зафиксированные в Российской Федерации (вероятности возникновения осложнений, связанных с инфицированием ВИЧ и вирусами гепатита В и С) – вероятность (2) (см. таблицу) [9].

Поскольку условия системы здравоохранения в Российской Федерации считаются наиболее близкими к условиям системы здравоохранения в Республике Беларусь, применение такого подхода для целей данного исследования считается обоснованным. В качестве дополнительного сценария в настоящем исследовании в рамках анализа чувствительности рассчитан также вариант развития событий, полностью основанный на канадских данных. В то же время следует отметить, что реальная статистика в Республике Беларусь может существенно отличаться от данных зарубежных источников.

В предлагаемой модели все события после переливания компонентов крови случаются/диагностируются в первые 10 суток после переливания, то есть в рамках текущей госпитализации. Для хронических заболеваний (гепатиты, ВИЧ) и их исходов (цирроз, карцинома, асцит, варикозное расширение вен, печеночная энцефалопатия) учитываются ежегодные вероятности перехода из одного состояния в другое. Соответственно, с учетом временного горизонта построены ветви модели для хронического гепатита В и С.

Риски развития осложнений после переливания СЗП (без патогенредукции) и препарата ОктапласЛГ [6, 9]

Risks of complications after transfusion of NWP (without pathogen reduction) and the drug OctaplasLG [6, 9]

Осложнение	Вероятность (2) развития осложнения на эпизод введения СЗП без патогенредукции [6, 9]	Вероятность (1) развития осложнения на эпизод введения СЗП без патогенредукции [6]	Вероятность развития осложнения на эпизод введения ОктапласЛГ [6]
Синдром острого посттрансфузионного повреждения легких (СОППЛ)	0,001%	0,001%	0%
Вирусный гепатит А	0,000027%	0,000027%	0%
Вирусный гепатит В	0,388400%	0,000960%	0%
Вирусный гепатит С	0,134800%	0,000032%	0%
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	0,064800%	0,000021%	0%
Парвовирус-В19	0,000121%	0,000121%	0%
Прионовое заболевание	0,000005%	0,000005%	0%
Тяжелые аллергические реакции	1,570000%	1,570000%	0,105%
Бактериальные инфекции	0,000034%	0,000034%	0%
Неизвестные WNV-подобные вирусы (West Nile virus)	0,029%	0,029%	0%
Неизвестные ВИЧ-подобные вирусы	0,014%	0,014%	0%
Отсутствие осложнений	97,798%	98,385%	99,895%

Анализ «затраты/полезность». Базовая модель

При осуществлении анализа «затраты/полезность» базовым показателем является количество лет жизни с поправкой на ее качество (QALY), которое арифметически представляет собой произведение количества прожитых лет к ее качеству. Качество жизни снижается в результате развития различных осложнений.

Таким образом, результаты анализа «затраты/полезность» подтверждают экономическую целесообразность применения технологии лечения с использованием ЛП ОктапласЛГ (рис. 1), поскольку:

- 1) полезность (утилитарность) применения данной технологии с точки зрения количества качественных лет жизни на горизонте 25 лет составляет 22,990 QALY, что выше, чем в случае переливания СЗП без патогенредукции, где данный показатель составляет 22,790 QALY;
- 2) технология лечения с применением ЛП ОктапласЛГ является доминирующей по сравнению с переливанием патогенредуцированной плазмы, поскольку общие затраты на лечение 1 пациента в случае применения ЛП ОктапласЛГ будут на 20% ниже по сравнению с переливанием патогенредуцированной плазмы (1783,3 бел. руб. (671,76 евро) – ЛП ОктапласЛГ и 2222,81 бел. руб. (837,31 евро) – патогенредуцированная плазма).

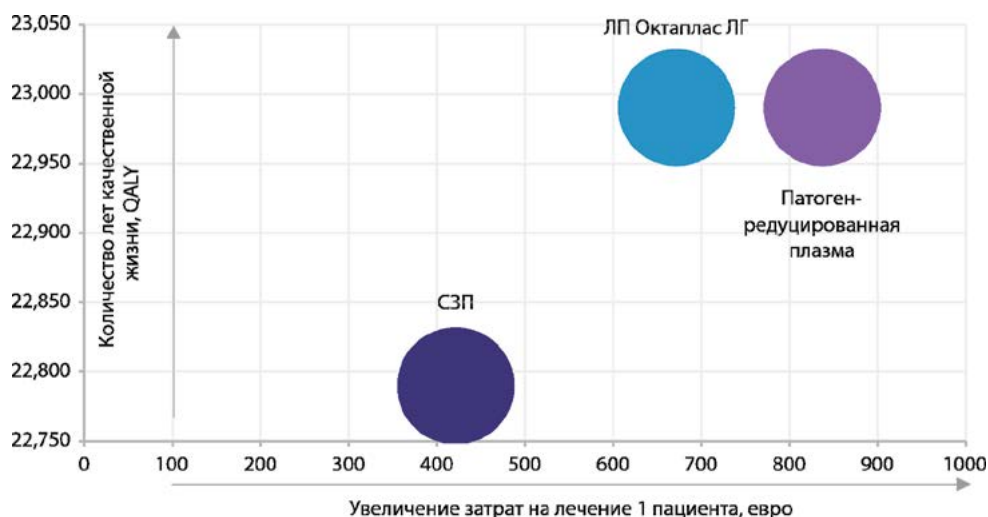


Рис. 1. Результаты анализа «затраты/полезность»
Fig. 1. Results of the cost/utility analysis

Сравнение ЛП ОктапласЛГ и СЗП показывает, что полезность ЛП ОктапласЛГ (22,990 QALY) выше по сравнению с СЗП без патогенредукции (22,790 QALY), однако общие затраты на эпизод переливания и на лечение осложнений, возникающих в результате переливания, в случае использования ЛП ОктапласЛГ также выше в 2 раза, что связано непосредственно с более высокой стоимостью ЛП ОктапласЛГ. В таких случаях, когда более дорогостоящая технология лечения предполагает достижение более высоких показателей полезности, рекомендуется дополнительно рассчитывать показатель ICUR, который показывает стоимость дополнительного года жизни. Показатель ICUR сравнивается с «порогом готовности платить» (ПГП) – величиной, показывающей, сколько общество готово заплатить для достижения определенного эффекта. Согласно рекомендациям ВОЗ, в случае если рассчитанный показатель ICUR не будет превышать рекомендованного порога (порога готовности платить), составляющего трехкратный размер ВВП на душу населения, рассматриваемая более дорогостоящая технология лечения будет считаться рациональной и обоснованной. Таким образом, более высокие затраты на лечение пациента могут быть оправданными, принимая во внимание экономическую пользу, которую данный пациент может принести, не выпадая из нормальной экономической деятельности [10, 11]. По мнению экспертов из Российской Федерации [12], если дополнительные затраты на единицу эффективности меньше однократного ВВП на душу населения, то оцениваемое медицинское вмешательство является выгодным вложением.

Для Республики Беларусь ВВП на душу населения в 2021 г. составил 18 555 бел. руб., или 6989 евро. ПГП в 2021 г., соответственно, составил 55 665 бел. руб., или 20 968 евро. Рассчитанный в модели показатель ICUR для ЛП ОктапласЛГ при его сравнении с переливанием СЗП составил 3316,08 бел. руб., или 1249,14 евро, что значительно ниже

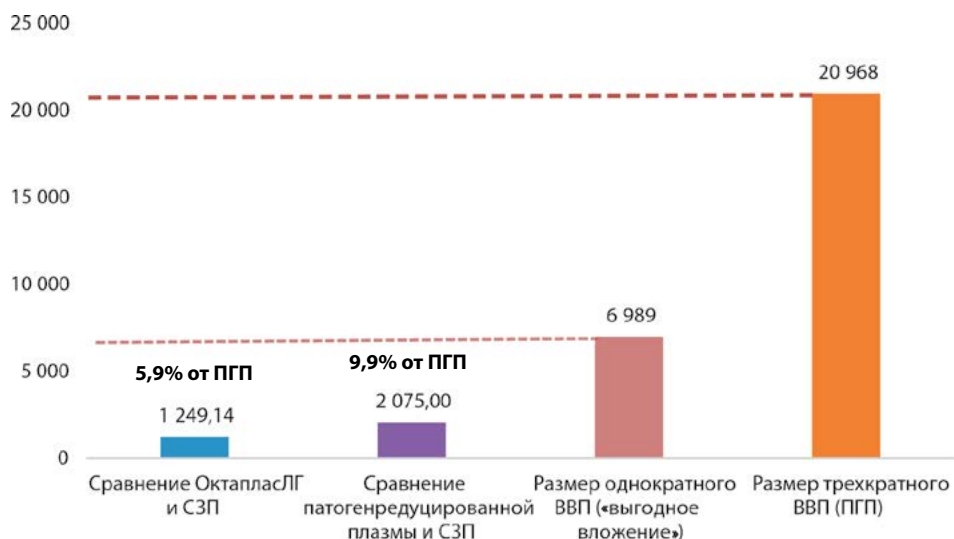


Рис. 2. Базовая модель. Обоснование рациональности выбранной технологии лечения согласно методологии ВОЗ с точки зрения показателя ICUR (евро)
Fig. 2. Base case model. Justification of the rationality of the chosen treatment technology according to the WHO methodology in terms of the ICUR indicator (euro)

по сравнению с указанным значением ПГП и ниже по сравнению с однократным размером ВВП на душу населения (рис. 2). Таким образом, согласно критериям ВОЗ о приемлемости медицинской технологии для государственной системы здравоохранения, технология лечения с применением ЛП ОктапласЛГ является рациональной и обоснованной [10, 11]. По методике оценки, предлагаемой российскими экспертами [12], технология лечения с применением ЛП ОктапласЛГ является выгодным вложением.

Дополнительно был также рассчитан показатель ICUR для технологии применения патогенредуцированной плазмы по сравнению с СЗП, поскольку ее переливание является также более дорогим способом лечения по сравнению с использованием СЗП без патогенредукции. Рассчитанный в этом случае ICUR также по-прежнему существенно ниже, чем значение ПГП для Республики Беларусь, однако он также на 66% выше, чем в случае применения ЛП ОктапласЛГ, что дополнительно подтверждает доминирующий характер технологии лечения с использованием ЛП ОктапласЛГ (рис. 2).

Анализ чувствительности

В рамках анализа чувствительности рассчитаны следующие альтернативные модели:

1. Анализ чувствительности с учетом снижения объема ЛП ОктапласЛГ на 30% по сравнению с объемом переливания СЗП для тестирования отмеченного в исследованиях факта о необходимости меньшего объема жидкости при использовании ЛП ОктапласЛГ по сравнению с использованием СЗП.



2. Анализ чувствительности с уменьшением временного горизонта до 5 лет для тестирования эффектов в случае лечения пациентов различных возрастных групп.
3. Анализ чувствительности с использованием данных Канады о вероятности возникновения инфекционных осложнений переливания СЗП для тестирования применения более оптимистичных предпосылок о возникновении нежелательных последствий и реакций.

Анализ чувствительности 1

Применение данных о возможности снижения на 30% объема жидкости при использовании ЛП ОктапласЛГ по сравнению с использованием СЗП. Данная модель подтверждает выводы, сделанные в рамках базового расчета об экономической и социальной целесообразности применения технологии лечения с использованием лекарственного препарата ОктапласЛГ, поскольку:

- показатели полезности (утилитарности) применения обеих технологий соответствуют результатам базовой модели;
- технология лечения с применением ЛП ОктапласЛГ является доминирующей по сравнению с переливанием патогенредуцированной плазмы, поскольку затраты на лечение одного пациента ниже;
- показатель ICUR для ЛП ОктапласЛГ значительно ниже по сравнению с ПГП и однократным размером ВВП (рис. 3).

При этом за счет экономии расхода ЛП ОктапласЛГ достигаются более значительные эффекты по сравнению с базовым расчетом:

- усиливается преимущество технологии лечения с использованием ЛП ОктапласЛГ по сравнению с патогенредуцированной плазмой;

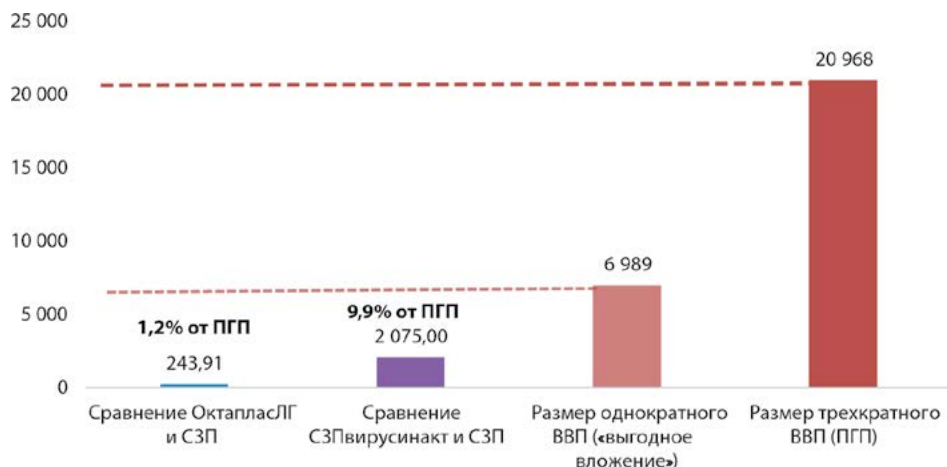


Рис. 3. Анализ чувствительности 1. Вариант снижения объема ЛП ОктапласЛГ на 30%. Обоснование рациональности выбранной технологии лечения согласно методологии ВОЗ с точки зрения показателя ICUR (евро)

Fig. 3. Sensitivity analysis 1. Option to reduce the volume of OctaplasLG by 30%. Justification of the rationality of the chosen treatment technology according to the WHO methodology in terms of the ICUR indicator (euro). Sensitivity analysis 1. Option to reduce the volume of LP OctaplasLG by 30%

- уменьшается разница в затратах на одного пациента в сравнении с СЗП, не прошедшей патогенредукцию, – затраты на одного пациента в случае использования ЛП ОктапласЛГ выше по сравнению с затратами на одного пациента в случае использования обычной СЗП на 11,6%;
- показатель ICUR не только ниже по сравнению с ПГП и однократным размером ВВП, но и ниже, чем его значение, рассчитанное в рамках базового расчета, в 5,1 раза.

Анализ чувствительности 2

Результаты анализа чувствительности для модели уменьшения временного горизонта до 5 лет. Данная модель рассчитана для оценки экономической целесообразности применения более дорогостоящей технологии лечения с использованием ЛП ОктапласЛГ у пациентов старшего возраста. Анализ чувствительности для данной модели предполагает уменьшение горизонта расчета с 25 (базовый расчет) до 5 лет на основании того, что средний возраст переливания компонентов крови составляет не 40 лет, как в базовой модели, а 60 лет, и, соответственно, выживание пациента предполагает только 5 лет жизни с генерированием пользы обществу в виде ВВП.

Результаты данной альтернативной модели свидетельствуют о следующем:

- сохраняется преимущество технологии лечения с применением ЛП ОктапласЛГ по сравнению с переливанием СЗП без патогенредукции в части показателей полезности (утилитарности) применения (4,598 QALY для технологии с применением ЛП ОктапласЛГ и 4,564 QALY для СЗП);
- сохраняется преимущество технологии лечения с применением ЛП ОктапласЛГ по сравнению с переливанием патогенредуцированной СЗП – затраты на ЛП ОктапласЛГ на 19,8% ниже, чем при использовании патогенредуцированной СЗП;

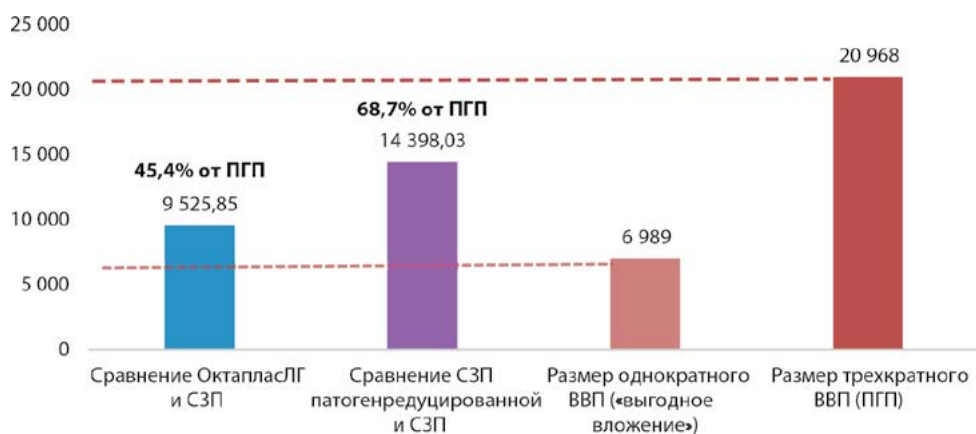


Рис. 4. Анализ чувствительности 2. Уменьшение временного горизонта до 5 лет. Обоснование рациональности выбранной технологии лечения согласно методологии ВОЗ с точки зрения показателя ICUR (евро)

Fig. 4. Sensitivity analysis 2. Reducing the time horizon to 5 years. Justification of the rationality of the chosen treatment technology according to the WHO methodology in terms of the ICUR indicator (euro)



- показатель ICUR (9525,85 евро), несмотря на его сильное увеличение по сравнению с базовым расчетом (1249,14 евро), по-прежнему находится ниже порогового значения, рекомендованного ВОЗ, – ПГП, что свидетельствует о рациональности применения технологии лечения с использованием ЛП ОктапласЛГ даже для возрастных пациентов (рис. 4).

Анализ чувствительности 3

Результаты анализа чувствительности для модели с использованием данных статистики Канады по всем вариантам осложнений. Учитывая технологический прогресс в работе современных служб крови, выполнен анализ чувствительности полученных данных при сниженной вероятности возникновения осложнений переливания крови. Для этого в качестве исходных данных о вероятности возникновения осложнений были приняты данные канадского исследования [6].

Результаты данной альтернативной модели свидетельствуют о том, что даже в случае снижения вероятности инфекционных осложнений в результате трансфузий технология лечения с применением ЛП ОктапласЛГ остается доминирующей по сравнению с патогенредуцированной СЗП и рациональной по методике ВОЗ:

- сохраняется относительное преимущество технологии лечения с применением ЛП ОктапласЛГ по сравнению с переливанием СЗП без патогенредукции в части показателей полезности (утилитарности) применения (22,990 QALY для технологии с применением ЛП ОктапласЛГ и 22,852 QALY для СЗП);
- сохраняется клинико-экономическое преимущество технологии лечения с применением ЛП ОктапласЛГ по сравнению с переливанием патогенредуцированной СЗП;
- показатель ICUR (6979,51 бел. руб., или 2629,12 евро) находится ниже порогового значения – ПГП и ниже однократного размера ВВП, что по методике оценки, предлагаемой российскими экспертами, считается выгодным вложением.

Сравнительные результаты расчетов по базовой и альтернативным моделям

Результаты анализа «затраты/полезность» показывают экономическую и социальную целесообразность применения технологии лечения с использованием ЛП ОктапласЛГ, поскольку:

- полезность (утилитарность) применения данной технологии с точки зрения количества качественных лет жизни пациентов при временном горизонте 25 лет составляет 22,990 QALY, что выше, чем в случае переливания СЗП без патогенредукции, где данный показатель составляет 22,790 QALY; при этом превышение утилитарности применения данной технологии сохраняется и в случае лечения более возрастных пациентов;
- технология лечения с применением ЛП ОктапласЛГ является доминирующей по сравнению с переливанием патогенредуцированной плазмы, поскольку затраты на лечение одного пациента в случае технологии лечения с применением ЛП ОктапласЛГ будут ниже как минимум на 20% по сравнению с переливанием патогенредуцированной СЗП, причем это характерно для всех рассмотренных сценариев;
- показатель ICUR находится ниже порогового значения (ПГП) во всех сценариях, и в трех из четырех сценариев остается ниже однократного размера ВВП, то есть ниже уровня «выгодного вложения» (рис. 5).

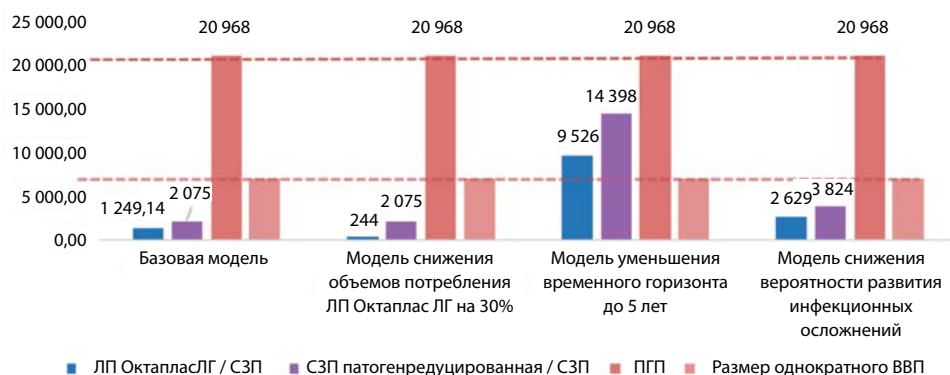


Рис. 5. Результаты анализа затраты/полезность применения ЛП ОктапласЛГ по сравнению с СЗП патогенредуцированной и СЗП без патогенредукции

Fig. 5. The results of the analysis of the costs/usefulness of the use of LP OctaplasLG in comparison with pathogen-reduced and pathogen-free SPP

Отдельно следует отметить, что эффективность и безопасность препарата ОктапласЛГ были оценены в двух контролируемых исследованиях в детском возрасте [13, 14]. Показаниями для использования ЛП ОктапласЛГ в этих исследованиях были дефицит факторов свертывания в хирургии и при заболеваниях печени, высокообъемный плазмаферез [13, 14]. Возможность использования ЛП ОктапласЛГ в педиатрической практике также указана в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП), согласованной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 01.11.2022 г.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование ЛП ОктапласЛГ является доминирующей технологией по сравнению с патогенредуцированной плазмой с клинико-экономической точки зрения. Это объясняется тем, что стоимость ЛП ОктапласЛГ ниже любого из доступных в Республике Беларусь способов патогенредукции СЗП на 15–38%, при этом отсутствуют какие-либо доказанные клинические преимущества патогенредуцированной СЗП по сравнению с ЛП ОктапласЛГ (ЛППКЧС/Д), тогда как имеются научные данные о клинических преимуществах ЛП ОктапласЛГ по сравнению с СЗП [1, 8]. ЛП ОктапласЛГ также остается доминирующей технологией в сравнении с патогенредуцированной плазмой в анализе «затраты/полезность».

Результаты дополнительно проведенного анализа «затраты/полезность» также показали экономическую и социальную целесообразность применения технологии лечения с использованием ЛП ОктапласЛГ, поскольку полезность применения данной технологии с точки зрения количества качественных лет жизни пациентов выше, чем в случае переливания СЗП без патогенредукции, что сохраняется и в случае применения данной технологии для лечения более возрастных пациентов.

Несмотря на то, что применение ЛП ОктапласЛГ остается более дорогим способом лечения по сравнению с переливанием СЗП, не прошедшей патогенредукцию,



применение ЛП ОктапласЛГ является рациональным и обоснованным альтернативным методом лечения, поскольку дополнительные затраты системы здравоохранения на сохраненный год жизни пациента с поправкой на качество (QALY) в этом случае существенно ниже порогового значения приемлемости медицинской технологии, рекомендованного ВОЗ, составляя около 6% от ПГП. Более того, такие дополнительные затраты системы здравоохранения ниже и однократного размера ВВП, составляя 18% от него, что, согласно критериям российских экспертов, позволяет считать рассматриваемую технологию «выгодным вложением», где высокие затраты на лечение пациента являются оправданными в силу экономической пользы, которую принесет данный пациент, не выпадая из нормальной экономической деятельности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hellstern P, Solheim B.G. The use of solvent/detergent treatment in pathogen reduction of plasma. *Transfus Med Hemother*. 2011;38(1):65–70. doi: 10.1159/000323552
2. Saadah N.H., Schipperus M.R., Wiersum-Osselton J.C. et al. Transition from fresh frozen plasma to solvent/detergent plasma in the Netherlands: comparing clinical use and transfusion reaction risks. *Haematologica*. 2020;105(4):1158–1165. doi: 10.3324/haematol.2019.222083.
3. Transfusion of donor blood and its components: instructions for use No. 118-1103: approved. Ministry of Health Care Republic of Belarus December 1, 2003. Available et: <http://med.by/methods/pdf/118-1103.pdf> (in Russian).
4. Rollag H., Solheim B.G., Svennevig J.L. Viral safety of blood derivatives by immune neutralization. *Vox Sang*. 1998;74(1):213–217. doi: 10.1111/j.1423-0410.1998.tb05475.x.
5. Krusius T., Auvinen M.K., Nikkinen L. Introduction of Octaplas – in clinical use decreased the rate of severe adverse reactions. Evidence-based medicine in transfusion practice. *Vox Sanguinis*. 2009;96(1):1–33.
6. Huisman E.L., Van Eerd M.C., Ouwers J.N. et al. Cost-effectiveness and budget impact study of solvent/detergent (SD) treated plasma (octaplasLG) versus fresh-frozen plasma (FFP) in any patient receiving transfusion in Canada. *Transfus Apher Sci*. 2014;51(1):25–34. doi: 10.1016/j.transci.2013.04.045.
7. Van Eerd M.C., Mario Ouwers J.N., de Peuter M.A. Cost-effectiveness study comparing pharmaceutically licensed plasma for transfusion (OctaplasLG) versus fresh frozen plasma (FFP) in critically ill patients in the UK. *Transfus Apher Sci*. 2010;43(3):251–259. doi: 10.1016/j.transci.2010.09.019.
8. Cvirko D.G., Zmachinskij V.A., Smirnova L.A. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Medicinskie novosti*. 2018;5:47–51. (in Russian)
9. Gubanov M.N., Madzaev S.R., Avetisyan K.S. et al. Residual risk of infection with blood transfusion. *Transfuziologiya*. 2013. 51. (in Russian)
10. Tan-torres Edejer T., Baltussen R., Adam T. et al. *Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis*. Geneva: WHO, 2003:318 p.
11. McDougall J.A., Furnback W.E., Wang B.C.M. et al. Understanding the global measurement of willingness to pay in health. *J of Market Access & Health Policy*. 2020;8(1):1717030. doi: 10.1080/20016689.2020.1717030.
12. Yagudina R.I., Sorokovikov I.V. Methodology of the cost-benefit analysis in conducting pharmacoeconomical research. *Farmakoekonomika*. 2012. Available at (in Russian): <https://cyberleninka.ru/article/n/metodologiya-provedeniya-analiza-zatraty-poleznost-pri-provedenii-farmakoekonomicheskikh-issledovaniy/viewer>
13. Spinella P.C., Borasino S., Alten J. (2020) Solvent/Detergent-Treated Plasma in the Management of Pediatric Patients Who Require Replacement of Multiple Coagulation Factors: An Open-Label, Multicenter, Post-marketing Study. *Front. Pediatr*. 8:572. doi: 10.3389/fped.2020.00572
14. Josephson C.D., Goldstein S., Askenazi D., Cohn C.S., Spinella P.C., Metjian A. et al. Safety and tolerability of solvent/detergent-treated plasma for pediatric patients requiring therapeutic plasma exchange: An open-label, multicenter, postmarketing study. *Transfusion*. 2022;62:396–405. 10.1111/trf.16775