ИЗЧИСЛЯВАНЕ НА БЮДЖЕТНОТО ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА ИМУНОДЕФИЦИТНИ СЪСТОЯНИЯ СЪС ЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЯ С ЧОВЕШКИ НОРМАЛЕН ИМУНОГЛОБУЛИН ЗА ПОДКОЖНО ПРИЛОЖЕНИЕ

М. Димитрова, М. Донева и Г. Петрова

Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

BUDGET IMPACT ANALYSIS OF IMMUNODEFICIENCY ADDITIVE THERAPY WITH HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN FOR SUBCUTANEOUS APPLICATION

M. Dimitrova, M. Doneva and G. Petrova

Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

Резюме: Хипогамаглобулинемията е променливо имунодефицитно състояние, което се отличава с редукция на почти всички типове гама-имуноглобулин. Пациенти с хипогамаглобулинемия често страдат от рекурентни инфекции на горните и долните дихателни пътища – синузит, отит, бронхит и пневмония. Освен това при тях има висок риск от неходжкинов В-клетъчен лимфом, а при малки деца – от ювенилен ревматоиден артрит. При тези пациенти се налага заместителна терапия с човешки нормален имуноглобулин, но това лечение се прилага интравенозно и изисква болничен или амбулаторен престой. Проучването има за цел да изчисли бюджетното въздействие от приложението на имуноглобулин подкожно при лечение на имунодефицитни състояния. Разходите за лечение с подкожен път на въвеждане са сравнени с разходите за заместителна терапия с други човешки имуноглобулини, които се прилагат интравенозно, като разходите за лечение са изчислени за един пациент за една година. Създадени са два сценария – разходи за заместителна терапия за деца със средно тегло 40 kg и разходи за заместителна терапия за възрастни със средно тегло 70 kg. Анализът показва, че разходите за лечение с подкожно приложения имуноглобулин са по-ниски от разходите за лечение с интравенозно приложен имуноглобулин и ще доведат до директни спестявания на Националната здравноосигурителна каса, както и до спестявания на някои други директни и индиректни разходи, свързани с начина на приложение.

Ключови думи: хипогамаглобулинемия, подкожно приложение, човешки нормален имуноглобулин

Summary: Hypogammaglobulinemia is an inconstant immunodeficiency disease with reduction of almost all types of gamma-immunoglobulins. Patients with hypogammaglobulinemia experience recurrent infections of the upper and lower airway tract – sinusitis, otitis, bronchitis, pneumonia. Moreover, there is a high risk of non-Hodgkin B-cell lymphoma among adults and juvenile rheumatoid arthritis among children. These patients should be treated with replacement therapy with human normal immunoglobulin but this treatment should be performed in hospital or ambulatory setting. The goal of the current study was to calculate the budget impact of the replacement therapy with human normal immunoglobulin for subcutaneous application. The cost of therapy with subcutaneous route of application have been compared with the cost of therapy with other intravenous human immunoglobulins, with the expenditure calculated per patient for one year. Two scenarios were performed – one for the cost of replacement therapy for children with average weight 40 kg and the second one – for cost of replacement therapy for adults with average weight 70 kg. The pharmacoeconomic analysis showed that the cost of therapy with subcutaneous immunoglobulin was lower than that with intravenous immunoglobulin and, therefore, if introduced to practice, would lead to direct savings for the National Health Insurance Fund and some other direct and indirect savings, related to the route of application.

Key words: hypogammaglobulinemia, subcutaneous application, human normal immunoglobulin

Въведение

Първичните имунодефицитни заболявания се характеризират с неправилно функциониране на имунната система и в по-голямата си част са генетично обусловени. Най-често се диагностицират в ранна детска възраст, въпреки че някои леки форми могат да останат незабелязани и до средна възраст [1].

Хипогамаглобулинемията е първично имунодефицитно заболяване, което се отличава с редукция на почти всички типове гама-имуноглобулини и е вид обикновено променливо имунодефицитно състояние [2].

Хора с подобен тип имунодефицитно състояние страдат от чести, повтарящи се инфекции на горните и долните дихателни пътища, като синуизит, отит, бронхит и пневмония [2]. Установено е, че при пациенти с рекурентна пневмония или синузит честотата на хипогамаглобулинемия е по-голяма, отколкото в общата популация [3].

Пациентите с обикновени променливи имунодефицитни състояния са с висок риск от неходжкинов В-клетъчен лимфом [4], а малките деца – от ювенилен ревматоиден артрит.

При състояния на първичен имунодефицитен синдром, като вродена агамаглобулинемия, хипогамаглобулинемия, други променливи имунодефицитни състояния, тежък комбиниран имунодефицит и недостатъчност на подкласовете от IgG с рекурентни инфекции, се препоръчва заместителна терапия с човешки нормален имуноглобулин.

Този тип лечение намира приложение и при миелом, хронична лимфоидна левкемия, тежка вторична хипогамаглобулинемия и рекурентни инфекции.

Обикновените променливи имунодефицитни състояния са най-често срещаните първични имунодефицити сред европеидната раса и засягат еднакво и двата пола [5]. Честотата е 1 на 20 000 [6], а в САЩ – 1 на 10 000, като се е увеличила близо 10 пъти от 1969 г. до момента [7].

Епидемиологични данни сочат, че в Европа близо 15 000 души страдат от имунодефицитни състояния. 15% от тези пациенти са на подкожно лечение с имуноглобулин и 60% – с интравенозно приложен имуноглобулин [8].

За интравенозното приложение са необходими 3-4 h, през които пациентът е имобилизиран и няма възможност да изпълнява нормално ежедневните си задължения, а при някои пациенти венозният достъп е затруднен.

Тези недостатъци биха могли да се избегнат с приложението на имуноглобулин в по-чести и по-ниски дози, чрез подкожно приложение, което след обучение може да се извършва от самите пациенти и в домашни условия, без да повлиява ежедневните им задължения [9]. Икономическите последици от този терапевтичен подход не са проучвани до момента в България, което определи интереса ни към тази тема.

Проучването има за **цел** да изчисли бюджетното въздействие от приложението на имуноглобулин подкожно при лечение на имунодефицитни състояния.

Методика

Проучването е проведено при спазване на следната методика. По литературни данни са анализирани публикациите в областта на икономическите и терапевтичните ползи от приложението на човешки имуноглобулин при лечение на имунодефицитни състояния и заболяванията, за които се използва. Въз основа на това са идентифицирани възможните терапевтични алтернативи и схеми на приложение.

По данни от позитивния лекарствен списък са изчислени разходите за терапия с използваните човешки имуноглобулини. Тези разходи съответно са представени за деца и възрастни. Като средно тегло в дет-

ската възраст са приети 40 kg, а при възрастните – 70 kg. Тези изчисления са извършени за терапевтичните схеми с венозно и подкожно приложение за една година.

Бюджетното въздействие е изчислено чрез разликата между годишните разходи за лечение с подкожни имуноглобулини и годишните разходи за лечение с венозни имуноглобулини. Цените на лекарства са взети от позитивния лекарствен списък (www.mh.governmnet.bg).

Резултати

Анализ на публикуваните проучвания за терапевтичното приложение на подкожни имуноглобулини

Проучване, проведено в Сиатъл, САЩ, изследва профила на безопасност и ефикасност от подкожно приложение на имуноглобулин при пациенти с първично имунодефицитно заболяване и сравнява този път на приложение с интравенозния, който е стандартната терапия в САЩ при такива пациенти. Пациентите, включени в проучването, трябва за период от 3 месеца след последната интравенозна инфузия да прилагат самостоятелно подкожно всяка седмица IgG. Резултатите от проучването потвърждават профила на безопасност и доказват, че подкожното приложение на IgG е също толкова ефикасно, колкото и интравенозното, и може да се използва като негова алтернатива при лечение на първични имунодефицитни заболявания [10].

Проспективно отворено проучване оценява ефикасността и поносимостта при домашно лечение с човешки нормален имуноглобулин за подкожно приложение при деца с първичен имунодефицит, които са били на интравенозна терапия. Второстепенни критерии за оценка са документираните бактериални инфекции по време на подкожното лечение, нивата на IgG, както и качеството на живот на пациентите и тяхната нагласа към този вид терапия.

В проучването са включени 12 деца с първичен имунодефицит. Изследователите доказват, че при подкожно лечение с човешки нормален имуноглобулин честотата на бактериални инфекции не се различава от тази при интравенозно приложение, а нивата на IgG са постоянно високи. Освен това лечението чрез подкожно приложение води до статистически значимо по-малко отсъствия на децата от училище и на техните родители от работа, по-малко директни разходи, свързани с лечението, и по-малко визити в болницата [11].

Друго проучване изследва фармакокинетичните показатели на подкожно приложен човешки имуноглобулин G при пациенти с първична агамаглобулинемия. 12-те пациенти, включени в проучването, прилагат подкожно 16% IgG на всеки 14 дни за 24 седмици (общо 144 инфузии). Резултатите от проучването показват, че подкожното приложение води до стабилни фармакокинетични показатели и има добър профил на безопасност. Заключението на изследователите е, че това е добра алтернатива на интравенозното приложение на човешки нормален имуноглобулин, предпочита се от пациента и при добро обучение може да доведе до годишни спестявания в разходите за терапия при такива пациенти [12].

Разходи за терапия с човешки нормален имуноглобулин за подкожно приложение

Лекарственият продукт се прилага веднъж месечно. Разходите за терапия варират от 145,22 лв. до 290,44 лв. на kg телесно тегло за 1 месец и между 3485,28 лв. и 1742,64 лв. за година и са в зависимост от приложената лекарствена форма.

Разходите за лечение за 1 месец и за 1 година при средно телесно тегло на дете 40 kg и на възрастен – 70 kg са представени в табл. 1.

Таблица 1. Годишни разходи за терапия на деца и възрастни с подкожен имуноглобулин

INN	*Цена на производител (лв.) без ДДС*	*Средна дозировка на kg телесно тегло*	*Средна доза за kg телесно тегло*	*Брой опаковки за x kg за 1 месец*	*Разходи за 1 месец за x kg телесно тегло (лв.)*	*Разходи за 1 година за x kg телесно тегло (лв.)*
Дете със средно телесно тегло 40 кг						
Imunnoglobulin HumanNormal 165 mg/ml x 20 ml	290,44 лв.	0.4 g/kg на месец (400 mg/kg)	16 000 mg/40 kg	5 опаковка	1452,20 лв.	17 426,40 лв.
Възрастен със средно телесно тегло 70 kg						
Imunnoglobulin HumanNormal165 mg/ml x 20 ml	290,44 лв.	0.4 g/kg на месец (400 mg/kg)	28 000 mg/70 kg	8 опаковки	2468,74 лв.	29 624,88 лв.

Разходи за заместителна терапия с човешки нормален имуноглобулин за интравенозно приложение

Интравенозното приложение на имуноглобулини е стандарт при лечението на първични имунодефицитни заболявания, но то може да се прилага само в болнична обстановка от медицински персонал.

Разходите за лечение с имуноглобулини за интравенозно приложение са представени в табл. 2 за детска възраст и табл. 3 за възрастни.

Разходите за 1 месец и за 1 година за 1 килограм телесно тегло варират в зависимост от приложената лекарствена форма и търговското име на лекарствения продукт.

Ако приемем, че средното телесно тегло на едно дете е 40 kg, то средната доза на месец ще бъде 16 000 mg (16 g: 40 x 400 mg/kg) (табл. 2).

Ако приемем, че средното телесно тегло на един възрастен е 70 kg, то средната доза на месец ще бъде 28 000 mg (28 g: 70 x 400 mg/kg). Разходите за лечение в този случай за 1 месец и за 1 година са представени в табл. 3.

Таблица 2. Разход за лечение на 1 дете с 40 kg телесно тегло за 1 месец и за 1 година с интравенозна форма на нормален човешки имуноглобулин

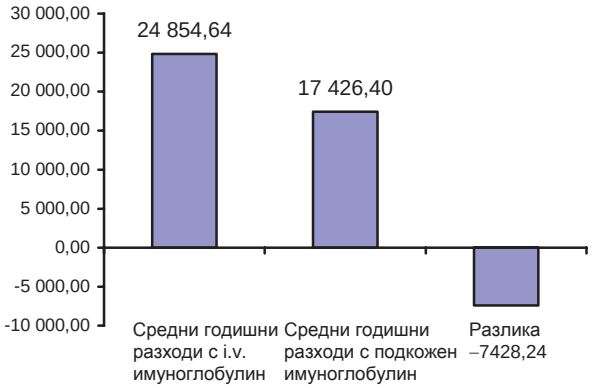
INN	*Цена на производител (лв.) без ДДС*	*Средна дозировка на kg телесно тегло*	*Средна доза за 40 kg*	*Брой опаковки за 40 kg за 1 месец*	*Разходи за 1 месец за 40 kg телесно тегло (лв.)*	*Разходи за 1 година за 40 kg телесно тегло (лв.)*
Immunoglobulin human normal 10% 100 mg/ml						
Immunoglobulin human normal 10% 100 mg/ml x 200 ml	2542,58 лв.	0.4 g/kg на месец (400 mg/kg)	16 000 mg/40 kg	1 опаковка	2542,58 лв.	30 510,96 лв.
Immunoglobulin human normal 100 mg/ml x 100 ml						
Immunoglobulin human normal 100 mg/ml x 100 ml	799,93 лв.	0.4 g/kg на месец (400 mg/kg)	16 000 mg/40 kg	2 опаковки	1599,86 лв.	19 198,32 лв.

Таблица 3. Разход за лечение на 1 възрастен със 70 kg телесно тегло за 1 месец и за 1 година с интравенозна форма на нормален човешки имуноглобулин

INN	*Цена на производител (лв.) без ДДС*	*Средна дозировка на kg телесно тегло*	*Средна доза за 70 kg*	*Брой опаковки за 70 kg за 1 месец*	*Разходи за 1 месец за 70 kg телесно тегло (лв.)*	*Разходи за 1 година за 70 kg телесно тегло (лв.)*
Immunoglobulin human normal 10% 100 mg/ml						
Immunoglobulin human normal 10% 100 mg/ml x 200 ml + Immunoglobulin human normal 10% 100 mg/ml x 100	2542,58 лв. + 1271,29 лв.	0.4 g/kg на месец (400 mg/kg)	28 000 mg/70 kg	1 опаковка от 200 ml + 1 опаковка от 100 ml	3813,87 лв.	45 766,44 лв.
Immunoglobulin human normal 100 mg/ml x 100 ml						
Immunoglobulin human normal 100 mg/ml x 100 ml	799,93 лв.	0.4 g/kg на месец (400 mg/kg)	28 000 mg/70 kg	3 опаковки	2399,79 лв.	28 797,48 лв.

Оценка на бюджетното въздействие

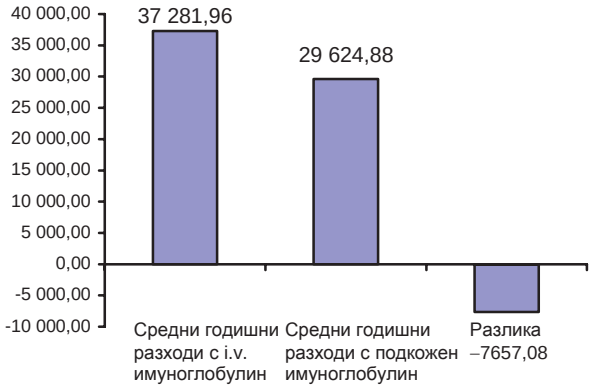
Средните годишни разходи за лечение на дете със средно тегло 40 kg с човешки нормален имуноглобулин при интравенозен и подкожен път на въвеждане, както и бюджетното въздействие са представени на фиг. 1.



Фиг. 1. Бюджетно въздействие при лечение на дете

Средните годишни разходи за лечение на възрастен със средно тегло 70 kg с човешки нормален имуноглобулин при интравенозен и подкожен път на въвеждане, както и бюджетното въздействие са представени на фиг. 2.

От фиг. 2 и 3 е видно, че с подкожно приложения човешки имуноглобулин се реализират икономии от 7428,24 лв. на година при лечението на 1 дете за година и 7657,08 лв. – при лечението на възрастен.



Фиг. 2. Бюджетно въздействие при лечение на възрастен

ОБСЪЖДАНЕ

Нашето проучване потвърждава, че подкожното приложение спестява средства, и то представени само като разходи за лекарства. Допълнително то спестява и време на медицинския персонал и пациентите. То потвърждава резултатите от друго проучване, че повече пациенти биха предпочели подкожното приложение. От изследвана кохорта 69% от пациентите, които вече са на интравенозно лечение с имуноглобулин, предпочитат да преминат към подкожно приложение, тъй като смятат, че то е по-

удобно, по-бързо, не пречи на ежедневните им задължения и повишава комплайънса им към терапията [13].

Сходни са резултатите и за педиатричната практика, където друго проучване, проведено при деца, показва, че подкожното приложение е по-удобно и по-малко неудобно за децата и води до намаляване на болничния престой и намаляване на дните на отсъствие от детска градина, училище на детето и на родителите – от работа [14]. По тази причина подкожното приложение спестява не само средства за лекарства, но и за индиректни разходи поради отсъствия по болест на родителите.

Заключение

Клиничните проучвания доказват, че човешкият нормален имуноглобулин за подкожно или интрамускулно приложение е сравним по ефикасност и постигане на стабилни нива на IgG с интравенозното приложение, има добър профил на безопасност поради минимизиране на страничните реакции, които са характерни за интравенозния път, и в същото време повишава съгласието на пациентите за терапия, тъй като след подходящото обучение може да се прилага в домашни условия и така да се спестят допълнителни разходи по болничен престой, отсъствие от работа или училище и невъзможност за изпълнение на обичайните дневни задължения.

Библиография

1. Lim, M. S. et K. S. Elenitoba-Johnson. The Molecular Pathology of Primary Immunodeficiencies. – J. Mol. Diagn., **6**, 2004, № 2, 59-83.
2. Rose, M. E. et D. M. Lang. Evaluating and managing hypogammaglobulinemia. – Clev. Clin. J. Med., **73**, 2006, № 2, 133-144.
3. Ekdahl, K., J. H. Braconier et C. Svanborg. Immunoglobulin deficiencies andimpaired immune response to polysaccharide antigens in adult patientswith recurrent community-acquired pneumonia. – Scand J. Infect. Dis., **29**, 1997, 401-407.
4. Cunningham-Rundles, C. et C. Bodian. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. – Clin. Immunol., **92**, 1999, 34-48.
5. Sneller, M. C. et al. NIH conference: new insights into common variable immunodeficiency. – Ann. Intern. Med., **118**, 1993, 720-730.
6. Baumgart, K. W. et al. The spectrum of primary immunodeficiency disorders in Australia. – J. Allergy Clin. Immunol., **100**, 1997, 415-423.
7. International Union of Immunological Societies Primary immunodeficiency diseases: report of an IUIS Scientific Committee. – Clin. Exp. Immunol., **118**, 1999, Suppl. 1, 1-28.
8. European Society for Immunodeficiencyaccessed athttp://www.esid.org/statistics on17.7.07.
9. Helbert, M. et A. Farragher. Subcutaneous immunoglobulin for patients with antibody deficiency. – EJHP Pract., **13**, 2007, № 4, 83-85.
10. Ochs, H. D. et al. and the Subcutaneous IgG Study Group. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. – J. Clin. Immunol., **26**, 2006, № 3, 265-273.
11. Fasth, A. et J. Nyström. Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. – Acta Paediatr., **96**, 2007, № 10, 1474-1478.
12. Gustafson, R. et al. Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. – Clin. Exp. Immunol., **152**, 2008, № 2, 274-279.
13. Nicolay, U. et al. Health related quality of life and treatmentsatisfaction in North American patients withprimary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. – J. Clin. Immunol., **26**, 2006, 65-72.
14. Gaspar, J., B. Gerritsen et A. Jones. Immunoglobulinreplacement treatment by rapid subcutaneousinfusion. – Arch. Dis. Child., **79**, 1998, 48-51.

Постъпила – 09.04.2013 г.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
М. Димитрова
Фармацевтичен факултет
Медицински университет
ул. „Дунав” № 2
1000 София