

<https://doi.org/10.32921/2225-9929-2022-4-49-29-36>

УДК 61:575; 615.2.03

МРНТИ 76.03.39; 76.31.29

Аналитический обзор

## Анализ «Затраты-эффективность» подкожного применения Ланаделумаба для профилактики повторных приступов наследственного ангионевротического отека в условиях здравоохранения Республики Казахстан

Абсаттарова К.С.<sup>1</sup>, Сембаева Б.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Директор по стратегии, Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения, Астана, Казахстан.

E-mail: info@kazahta.kz

<sup>2</sup> Ведущий специалист, Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения, Астана, Казахстан.

E-mail: info@kazahta.kz

### Резюме

В настоящее время продолжают процессы сбора статистических данных по распространённости наследственного ангионевротического отека (НАО) в мире, а также формирование базы данных пациентов с данной патологией, отдельно для каждой страны.

В данной работе мы оценили экономическую эффективность применения препарата ланаделумаб подкожно (Такзайро) для профилактики повторных приступов НАО у взрослых пациентов и детей старше 12 лет, в сравнении с подкожным введением С1-ингибитора эстеразы в условиях здравоохранения Республики Казахстан.

Результаты базового случая модели затрато-эффективности показали, что подкожное применение ланаделумаба для профилактики повторных приступов наследственного ангионевротического отека в сравнении с подкожным введением С1-ингибитора эстеразы является доминантным, то есть предпочтительным, за счёт увеличения QALY (0,515) и значительной экономии расходов (до 3,5 млрд тенге в среднем на жизненный цикл пациента). В модели было рассчитано увеличение к дополнительному 4,1 QALY и затрато-эффективности 61,6 млн тенге за QALY, доказывающее экономическую целесообразность применения подкожного ланаделумаба в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией.

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек, профилактика, ланаделумаб, качество жизни, затраты-эффективность.

Corresponding author Absattarova Karlygash., Strategy Director of the Kazakh Agency for Health Technology Assessment, Astana, Kazakhstan  
Postal code: 010000  
Address: Kazakhstan, Astana, Baikonur district, Barayeva street 18/1, office 326  
Phone: + 7 (7172) 25 41 85  
E-mail: info@kazahta.kz

J Health Dev 2022; 4 (49): 29-36

Received: 05-11-2022

Accepted: 21-11-2022



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Введение

По оценкам, в среднем, в мире насчитывается около 3000 семей с наследственным ангионевротическим отеком (НАО) в более 50 странах мира. В 40% случаев заболевание развивается до 5 лет, у 50% - до 12, а у 75% - до 15 лет, также распространенность спонтанных мутаций при отсутствии семейного анамнеза составляют 25% [1]. Из-за непредсказуемости приступов пациенты с НАО могут постоянно испытывать эмоциональное бремя. Предполагается, что пациенты теряют от 20 до 100 дней в социальной деятельности за год, а также отмечается сниженный суммарный балл качества жизни с присоединением депрессии [2-6].

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, связанное с дефицитом ингибитора C1. Заболевание вызывается рядом факторов и характеризуется непредсказуемыми эпизодами отека конечностей, живота, лица и верхних дыхательных путей (ангионевротический отёк). Отеки органов желудочно-кишечного тракта могут привести к боли в животе, тошноте, рвоте и диарее, гортани и верхних дыхательных путей – к асфиксии [7-14].

В настоящее время продолжают процессы сбора статистических данных по распространенности НАО в мире, а также формирование базы данных пациентов с НАО, отдельно для каждой страны.

В Казахстане проводятся работы по ведению регистра пациентов с НАО, а также существует пациентская организация НАО. Были опубликованы два клинических протокола по диагностике и лечению НАО [15,16]. Количество пациентов с НАО в Казахстане по состоянию на 2020 год составило 13 человек. По оценочным данным, всего может быть выявлено до 350 пациентов с НАО [17].

В связи с тем, что НАО недооценивается и часто неправильно диагностируется, это

## Методология

В исследовании использованы методы по поиску доказательств и экстракции данных, которые основаны на общепринятой международной практике оценки и синтеза качественных данных (QES) [3]. Были обнаружены 521 публикация с использованием ключевых слов и клинических исходов согласно PICO в международных базах данных PubMed/ Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, DARE, TripDataBase, Google Scholar. Применение PRISMA и критериев включения/исключения позволило отобрать наиболее релевантные источники (9 публикаций). Извлечение и оценка качества данных проводилась в соответствии с рекомендациями The Cochrane Collaboration [3] и критериев включения.

Для сравнительной оценки затрато-эффективности разработана модель Маркова,

## Основная часть

До проведения анализа «Затраты-эффективность» мы решили обсудить клиническую эффективность препарата.

Клиническая эффективность препарата ланаделумаб в сравнении с подкожным C1-ингибитором эстеразы на основе анализа результатов

приводит к значительному росту заболеваемости и смертности. Приступы НАО непредсказуемы, с различными интервалами между атаками [18]. При отсутствии лечения приступы НАО повторяются через каждые 1–2 недели, с эпизодами продолжительностью от 2 до 5 дней, но частота, продолжительность и тяжесть варьируются [7,10], [19,20]. Смертность от удушья среди пациентов с НАО составила до 40% в некоторых группах пациентов [21]. Согласно данным когортного исследования, средняя продолжительность жизни составляла 40,8 лет (диапазон 18-76 лет) для 63 пациентов с не выявленным НАО, которые умерли от приступа НАО гортани по сравнению с 72,0 годами (диапазон, 25-97 лет) у 144 пациентов с недиагностированным НАО, которые умерли от других причин [14]. Будучи хроническим, тяжело протекающим и инвалидизирующим заболеванием, НАО, влияющим на все аспекты жизни пациента [19,22-25]. Приступы отека, поражающие руки и ноги, могут ухудшить способность пациента работать и выполнять повседневные действия. Существующие препараты по лечению и профилактике НАО позволяют значительно повысить качество жизни и улучшить состояние, однако, являются предметом для дискуссий и проведения клинико-экономических исследований для оценки затрато-эффективности лечения.

В связи с высокой актуальностью рассматриваемой проблемы, целью исследования является проведение анализа «затраты-эффективность» применения ланаделумаба подкожно для профилактики приступов НАО у взрослых пациентов, подростков и детей, в сравнении с подкожным введением C1-ингибитора эстеразы в условиях здравоохранения Республики Казахстан.

Основанная на симуляции когорт пациентов для каждой рассматриваемой технологии, с учетом влияния на риски возникновения ангионевротического отека и клинически значимых событий. Аккумулированные в результате симуляции, расходы и QALY использованы для расчета коэффициента дополнительной затрато-эффективности препарата ланаделумаб в сравнении с C1-ингибиторами эстеразы и наилучшей поддерживающей терапией. Модель исследования построена с точки зрения плательщика на временной период до конца жизни. Дисконтирование расходов определено в 5,9%.

Расчеты произведены в Microsoft Windows Excel версии 2103 (16.0.13901.20400) 2021 года.

двух РКИ (COMPACT и HELP) [4, 5] показывает, что оба препарата с подкожным способом введения уменьшили количество и тяжесть приступов НАО (ланаделумаб 73-87% vs плацебо) по сравнению с отсутствием долгосрочной профилактики.

Профилактическое лечение ланаделумабом

снизило среднюю частоту приступов НАО на 73-87% по сравнению с плацебо, а также, по-видимому, уменьшило тяжесть приступа. Больше пациентов в группе лечения ланаделумабом не страдали от приступов в течение всего исследования по сравнению с плацебо (39-44% против 2%). Кроме того, исследовательский анализ показал, что независимо от базовой частоты приступов или предшествующего лечения ингибиторами С1 эстеразы (С1-INHs), ланаделумаб значительно снижал ежемесячные частоты приступов НАО по сравнению с плацебо. Кроме того, ланаделумаб продемонстрировал лучшие показатели по опроснику качества жизни при ангионевротическом отеке по сравнению с плацебо.

Большинство неблагоприятных явлений (побочных эффектов), о которых сообщалось в рандомизированных контролируемых исследованиях с ланаделумабом и С1-ингибитором эстеразой, были лёгкими или умеренными. Серьезные побочные явления, смертельные случаи и побочные явления, приводящие к прекращению испытаний, были редки и в целом схожи между испытаниями. Наиболее часто регистрируемые побочные явления включали легкие инфекции (инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит), головную боль, повышенную чувствительность и головокружение. Кроме того, реакции в месте инъекции, которые произошли у 31% пациентов, получавших С1-ингибитор эстеразы в исследовании СОМРАСТ, и у 60% пациентов, получавших ланаделумаб в исследовании HELP, были наиболее часто регистрируемыми побочными явлениями препаратов, вводимых подкожно [26, 27].

Оба препарата (ланаделумаб и С1-ингибитор эстеразы) оказались эффективными в снижении числа приступов НАО в месяц по сравнению с плацебо. Однако ни в одном исследовании не сообщалось данных о смертности. Не обнаружено прямых сравнений препаратов и, следовательно, нет достаточных доказательств для оценки того, превосходит ли одно лечение другое для долгосрочной профилактики НАО 1 и 2 типов.

Однако доказательная база ограничена из-за невысокого количества испытуемых, короткого периода наблюдения, ограниченных данных о качестве жизни и ограниченных данных в некоторых группах населения (например, дети и беременные женщины). По результатам фазы Ia установлено отсутствие токсичности у препарата ланаделумаб, но обнаружены неблагоприятные явления в виде головных болей в профиле ланаделумаба (25,0%). В фазе Ib лишь у 27% пациентов в группе плацебо не наблюдались приступы ангионевротического отека по сравнению со всеми пациентами в группе ланаделумаба 300 мг и 82% в группе ланаделумаба 400 мг. Фаза III - в группе плацебо частота приступов составляла 1,967 за 4 недели, в то время как в группе 300 мг ланаделумаба за 2 недели частота приступов составила лишь 0,257 за 4 недели.

К тому же, согласно доказательствам высокого качества в сообщенных вторичных источниках [6], среднее снижение острых приступов НАО составило 86,9% (95% ДИ: 75-94%) для ланаделумаба, 84,0% для подкожного ингибитора С1, и 50,5% для внутривенного ингибитора С1.

Среди профилактических препаратов, ланаделумаб показал наибольшее снижение количества острых эпизодов НАО.

В соответствии с клиническим протоколом «Наследственный ангионевротический отек», одобренным Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «18» апреля 2019 года (Протокол №62), рекомендации по применению лекарственных препаратов для долгосрочной профилактики не отражены. Однако, в клиническом протоколе диагностики и лечения «Первичные иммунодефициты с преимущественным дефектом в системе комплемента» (Протокол №135 от «29» апреля 2021 года, Ланаделумаб включен в рекомендуемые схемы фармакотерапии и профилактики для взрослых и детей старше 12 лет. Также, в соответствии с лучшими зарубежными клиническими рекомендациями, для долгосрочной профилактики наследственного ангионевротического отека могут использоваться 3 лекарственных препарата - ингибитор С1-эстеразы для внутривенного введения (человеческий), С1-эстеразы для подкожного введения (человеческий) и ланаделумаб для подкожного введения. Основываясь на рекомендациях клинического руководства Медицинского консультативного совета Ассоциации наследственного ангионевротического отека США 2020 года [28], внутривенная профилактика ингибитором С1-эстеразы имеет более высокую степень медицинских рисков, а также дополнительных затрат, связанных с внутривенным способом введения, чем подкожные методы. В частности, повторное внутривенное введение может привести к потере легкодоступного венозного доступа, если не будут приняты особые меры для сохранения вен. Несмотря на возможность установки постоянных портов для облегчения внутривенного введения, существует риск возникновения тромбоза и инфекции. В этой связи, приведенное выше клиническое руководство констатирует, что в настоящее время доступны более безопасные и эффективные альтернативные методы для подкожного введения – препараты ингибитор С1-эстеразы и ланаделумаб.

В соответствии с рекомендациями стандарта надлежащей исследовательской практики, для представления результатов экономической оценки в здравоохранении CHEERS 2022 [29], при выборе компаратора рекомендуются 3 подхода: «текущая практика», «наиболее клинико-экономически эффективная альтернатива» или «отсутствие лечения».

Текущая клиническая практика долгосрочной профилактики национальным клиническим протоколом определена рядом препаратов. В этом контексте в качестве компаратора для подкожного введения ланаделумаба было определено подкожное введение С1-ингибитора эстеразы, в качестве альтернативы имеющий схожий путь введения и соответственно затраты на него, большую эффективность и безопасность чем внутривенное введение С1-ингибитора эстеразы и, соответственно меньшие косвенные затраты.

Нами была разработана модель Маркова (рисунок 1), основанная на симуляции когорт пациентов для каждой рассматриваемой технологии, с учетом влияния на риски возникновения ангионевротического отека и клинически значимых событий. Подходы, использованные в данной модели, основаны на результатах обзора литературы об эффективности данных препаратов в профилактике

НАО. Аккумулированные в результате симуляции, расходы и QALY использованы для расчета коэффициента дополнительной затраты-эффективности препарата ланаделумаб в сравнении с С1-ингибиторами эстеразы и наилучшей поддерживающей терапией. Продолжительность цикла модели составляет 1 месяц.



Рисунок 1 - Структура модели Маркова для симуляции когорт пациентов

Модель исследования построена с точки зрения плательщика за услуги здравоохранения на временной период до конца жизни. Дисконтирование расходов определено 5,9%, что эквивалентно среднему значению годовой инфляции за 2018-2020 годы. QALY дисконтированы по ставке 3%. Профилактическое введение препарата осуществляется пациентом самостоятельно в

домашних условиях. Схемы применения обоих препаратов смоделированы в соответствии с результатами исследований COMPACT [4] и HELP [5]. При моделировании сделано допущение, что эффективность профилактического применения, выявленная в результате исследований, сохраняется в долгосрочном периоде (таблица 1).

Таблица 1 – Параметры для моделирования эффекта от профилактики

Схема профилактики	Влияние на частоту возникновения приступов НАО	Доля пациентов, не имевших приступов	Источник
Ланаделумаб	-92,4%	76,9%	HELP [5]
Концентрат-ингибитора С1	- 95.1% (IR 79,0-100,0)	40%	COMPACT [4]
Наилучшая поддерживающая	0	2,7%	HELP [5]

Ввиду небольшой разницы в вероятности возникновения побочных эффектов и отсутствия данных прямого сравнения вероятности побочных эффектов по сравниваемым технологиям, при моделировании данная разница не включена. В модели использовано дополнительное влияние смертности от общих причин в соответствии с уровнем смертности по возрастам в Республике Казахстан [30]. Также, сделано допущение, что смертность от общих причин является неизменной

вне зависимости от наличия НАО. Был использован показатель качества жизни согласно методологии [31]. Предполагалось, что разница в расходах при профилактическом применении сравниваемых препаратов включает расходы на препараты и расходы, связанные с разницей в возникновении приступов НАО (таблица 2).

Таблица 2 – Расходы на профилактическое применение препарата

Схема профилактики	Единиц на цикл (мес.)	Цена ед., тг.	Затраты на цикл, тг.
1. Ланаделумаб	2	2 893 456,8*	5 786 914
2. Концентрат ингибитора С1	40 000**	670***	26 788 682

\* - проектная предельная цена препарата;

\*\* - допущение за месячный цикл, основанное на соответствии с PIL (инструкция на препарат) Haegarda [35] - 60 МЕ на кг массы тела 2 раза в неделю (каждые 3 или 4 дня), если средняя масса тела составляет 70 кг.

\*\*\* - ввиду отсутствия утвержденной и рыночной цены на концентрат ингибитора С1 эстеразы подкожного введения в Казахстане, для моделирования использована цена федерального графика поставок препарата Haegarda 3000МЕ - \$2,090, определенная в исследовании Prophylaxis for Hereditary Angioedema with Lanadelumab and C1 Inhibitors Institute of Clinical and Economic review [6] скорректированная на уровень инфляции 2019-2020 (1,81 и 1,23 %), с последующим конвертированием в тенге по курсу Национального банка Республики Казахстан на 01.01.2022.(431,8 тенге за доллар). Для оценки неопределенности, связанной с данным допущением, в анализе чувствительности использован более широкий интервал ( $\pm 40\%$ ) [36]

Показатель качества жизни при состояниях, использованных в модели, основан на результатах опросного исследования, проведенного в Испании, Германии и Дании для оценки реального опыта НАО с точки зрения пациента, которые были переведены в измерения EQ-5D [32]. Также, ввиду

отсутствия опубликованных данных и в целях учета дополнительной выгоды от жизни без приступов НАО, в модели сделано допущение, что отсутствие приступов в течение месяца приводит к повышению качества жизни на 0,1 QALY (таблица 3).

Таблица 3 - Показатели качества жизни при состояниях, использованных в модели

Наименование	Показатель качества жизни
В периоды между приступами	0,772 (SD 0,23)
Во время приступа НАО	0,444 (SD 0,3)
Без приступов	0,872 (допущение)

Стоимость медицинских услуг установлена в соответствии с действующими тарифами на медицинские услуги в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, утвержденных уполномоченным органом в области здравоохранения Республики Казахстан [33, 34].

Для проведения анализа чувствительности были использованы переменные и интервалы. Результаты однофакторного анализа чувствительности представлены в виде диаграммы торнадо (рисунок 2).

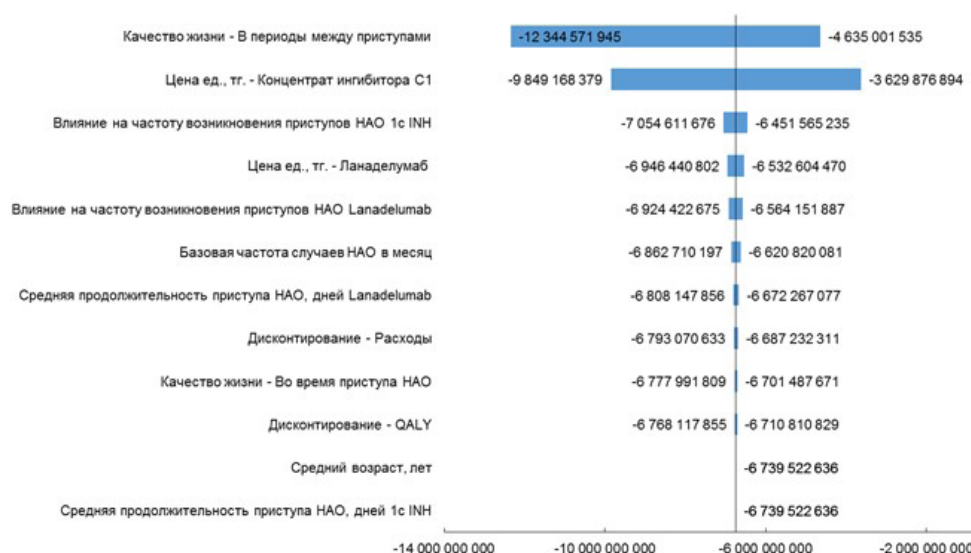


Рисунок 2 – Диаграмма Торнадо

Однофакторный анализ чувствительности (рисунок 2) показал в целом устойчивость результатов модели, с наибольшей чувствительностью к параметрам качества жизни в периоды между приступами НАО, цены препаратов и их эффективности в части снижения вероятности возникновения приступов НАО.

Результаты базового случая модели затрато-эффективности показали, что подкожное применение ланаделумаба для профилактики повторных приступов наследственного ангионевротического

### Заключение

Согласно результатам моделирования, применение препарата ланаделумаб является доминантным выбором для профилактики повторных приступов наследственного ангионевротического отека (НАО) в сравнении с подкожным введением С1-ингибитора эстеразы. Вместе с тем, ввиду небольшой разницы в добавленных QALY, а также неопределенности их моделирования из-за недостатка опубликованных

данных, предпочтительность варианта профилактики ланаделумабом формируется преимущественно ввиду экономии расходов, во многом за счет возможности снижения частоты применения препарата до одного раза в четыре недели при отсутствии приступов НАО.

отека в сравнении с подкожным введением С1-ингибитора эстеразы является доминантным, то есть предпочтительным, за счет увеличения QALY (0,515) и значительной экономии расходов (до 3,5 млрд тенге в среднем на жизненный цикл пациента). В модели было рассчитано увеличение к дополнительному 4,1 QALY и затрато-эффективности 61,6 млн тенге за QALY, доказывающее экономическую целесообразность применения подкожного ланаделумаба в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией.

По сравнению с наилучшей поддерживающей терапией применение препарата ланделумаб является более эффективным и приводит к дополнительным расходам. Затрато-эффективность составляет 61,6 млн тенге за QALY. При этом необходимо отметить, что ввиду недостатка данных моделирование осуществлялось на основе базовых характеристик когорты пациентов, участвовавших в клинических исследованиях рассматриваемых препаратов. Введение профилактики на более ранних этапах может быть более эффективным для профилактики клинически значимых событий и летальных случаев, что может привести к более высокому показателю дополнительных QALY на пациента.

Проведенный анализ подтверждает, что несмотря на принятые допущения в связи с орфанным статусом заболевания, а также в связи с малоизученностью наследственного

ангионевротического отека (НАО) и относительно небольшого количества пациентов, участвующих в клинических исследованиях, рекомендуется применение препарата ланделумаб подкожно в качестве терапевтической и профилактической стратегии у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком в дозировках и частоте согласно международным рекомендациям на всех уровнях льготного оказания медицинской помощи в условиях системы здравоохранения Республики Казахстан.

#### Декларация о конфликте интересов.

Исследование было выполнено по заказу филиала фармацевтической компании ТОО «Такеда Казахстан» в Республике Казахстан в 2021 году. Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения настоящим подтверждает, что при выполнении исследования конфликта интересов не возникло.

### Литература

1. Boysen H.B. HAE globally, HAE International (HAEI). Web site [Cited 24 Oct 2022]. Available from URL: <https://haei.org/about-haei/globally/>.
2. Cicardi M., Agostoni A. Hereditary angioedema. *New England Journal of Medicine*, 1996; 334(25): 1666-1667. [Crossref]
3. Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., et al. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Web site [Cited 24 Oct 2022]. Available from URL: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/cochrane-handbook-for-systematic-reviews-of-interventions/>.
4. Longhurst H., Cicardi M., Craig T., Bork K. et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *New England Journal of Medicine*, 2017; 376(12): 1131-1140. [Crossref]
5. Banerji A., Riedl M., Bernstein J., Cicardi M. et al. OR034 lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: results from the phase 3 HELP study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2017; 119(5): S5. [Crossref]
6. Prophylaxis for Hereditary Angioedema with Lanadelumab and C1 Inhibitors: Effectiveness and Value Final Evidence Report November 15, 2018. Electronic resource. Available from URL: [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER\\_HAE\\_Final\\_Evidence\\_Report\\_111518-1.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_HAE_Final_Evidence_Report_111518-1.pdf).
7. Agostoni A., Aygören-Pürsün E., Binkley K. E., Blanch A. et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004; 114(3): S51-S131. [Crossref]
8. Bowen T., Cicardi M., Bork K., Zuraw B. et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2008; 100(1): S30-S40. [Crossref]
9. Bowen T., Cicardi M., Farkas H., Bork K. et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2010; 6(1), 1-13. [Crossref]
10. Zuraw B.L. 2008 Hereditary angioedema. *New England Journal of Medicine*, 2008; 359(10): 1027-1036. [Crossref]
11. Bork K., Meng G., Staubach P., Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *The American journal of medicine*, 2006; 119(3): 267-274. [Crossref]
12. Bork K. Acquired and hereditary forms of recurrent angioedema: update of treatment. *Allergologie Select*, 2008; 2(1): 121. [Crossref]
13. Cicardi M., Bork K., Caballero T., Craig T. et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*, 2012; 67(2): 147-157. [Crossref]
14. Bork K., Hardt J., Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012; 130(3): 692-697. [Crossref]
15. Наследственный ангионевротический отек. Клинический протокол (Утратил силу). Республиканский центр развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан, 2018. MedElement. Веб-сайт [Дата обращения: 28 окт. 2022]. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com>. Nasledstvennyj angionevroticheskij otek. Klinicheskij protokol (Hereditary angioedema. Clinical Protocol) [in Russian]. Respublikanskij centr razvitiya zdavoohranenija Ministerstva zdavoohranenija Respubliki Kazahstan, 2018. MedElement. Veb-sajt [Data obrashhenija: 28 okt. 2022]. Rezhim dostupa: <https://diseases.medelement.com>.
16. Первичные иммунодефициты с преимущественным дефектом в системе комплемента. Клинический протокол. Республиканский центр развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан, 2019. MedElement. Веб-сайт [Дата обращения: 28 окт. 2022]. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com>. Pervichnye immunodeficiency s preimushhestvennym defektom v sisteme komplekenta. Klinicheskij protokol (Primary immunodeficiencies with a predominant defect in the complement system. Clinical Protocol) [in Russian]. Respublikanskij centr razvitiya zdavoohranenija Ministerstva zdavoohranenija Respubliki Kazahstan, 2019. MedElement. Veb-sajt [Data obrashhenija: 28 okt. 2022]. Rezhim dostupa: <https://diseases.medelement.com>.
17. Ковзель Е. Первичные иммунодефициты в казахстане. Проблемы диагностики и раннего выявления пациентов с наследственным ангионевротическим отеком, 2020. Электронный ресурс. [Дата обращения: 28 окт. 2022]. Режим доступа: [https://aema.kz/wp-content/uploads/Kovzel-E.F\\_prezentatsiya.pdf](https://aema.kz/wp-content/uploads/Kovzel-E.F_prezentatsiya.pdf). Kovzel' E. Pervichnye immunodeficiency v kazahstane. Problemy diagnostiki i rannego vyjavlenija pacientov s nasledstvennym angionevroticheskim otekom (Primary immunodeficiencies in Kazakhstan. Problems of diagnosis and early detection of patients with hereditary angioedema) [in Russian], 2020. Jelektronnyj resurs. [Data obrashhenija: 28 okt. 2022]. Rezhim dostupa: [https://aema.kz/wp-content/uploads/Kovzel-E.F\\_prezentatsiya.pdf](https://aema.kz/wp-content/uploads/Kovzel-E.F_prezentatsiya.pdf)

18. Kemp J. G., Craig T. J. Variability of prodromal signs and symptoms associated with hereditary angioedema attacks: a literature review. In *Allergy & Asthma Proceedings*. 2009; 30 (5): 493-499. [Crossref]
19. Lumry W. R., Castaldo A. J., Vernon M. K., Blaustein M. B., Wilson D. A., & Horn P.T. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. In *Allergy & Asthma Proceedings*, 2010; 31 (5): 401-414. [Crossref]
20. Bork K., Staubach P., Eckardt A. J., Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 2006; 101(3): 619-627. [Crossref]
21. Bork K., Siedlecki K., Bosch S., Schopf R. E., Kreuz W. Asphyxiation by Laryngeal Edema in Patients With Hereditary Angioedema, *Mayo Clin. Proc.*, 2000; 75 (4): 349-354. [Crossref]
22. McMillan C. V., Speight J., Relan A., Bellizzi L. et al. Content validity of visual analog scales to assess symptom severity of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema. *The Patient-Patient-Centered Outcomes Research*, 2012; 5(2): 113-126. [Crossref]
23. Longhurst H., Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *The Lancet*, 2012; 379(9814): 474-481. [Crossref]
24. Bygum A., Aygören-Pürsün E., Caballero T., Beusterien K. et al. The hereditary angioedema burden of illness study in Europe (HAE-BOIS-Europe): background and methodology. *BMC dermatology*, 2012; 12(1): 1-9. [Crossref]
25. Wilson D.A., Bork K., Shea E.P., Rentz A. M. et al. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2010; 104(4): 314-320. [Crossref]
26. Wang Y., Marier J. F., Kassir N., Chang C., Martin P. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exposure-Response of Lanadelumab for Hereditary Angioedema. *Clinical and translational science*, 2020; 13(6): 1208-1216. [Crossref]
27. Banerji A., Busse P., Shennak M., Lumry W., Davis-Lorton M. et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *New England journal of medicine*, 2017; 376(8): 717-728. [Crossref]
28. Busse P.J., Christiansen S.C., Riedl M.A., Banerji A. et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2021; 9(1): 132-150. [Crossref]
29. Husereau D., Drummond M., Augustovski F., Briggs A.H. et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations - Husereau - 2022 - *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* - Wiley Online Library, CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. [Crossref]
30. WHO | By category, WHO. Web site [Cited 24 Oct 2022]. Available from URL: <https://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=60840>
31. EQ-5D. EUROQOL INSTRUMENTS. Web site [Cited 24 Oct 2022]. Available from URL: <https://euroqol.org/>
32. Aygören-Pürsün E., Bygum A., Beusterien K., Hautamaki E. et al. Estimation of EuroQol 5-dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient preference and adherence*, 2016; 10: 1699. [Crossref]
33. Об утверждении Перечня лекарственных средств и медицинских изделий для бесплатного и (или) льготного амбулаторного обеспечения отдельных категорий граждан Республики Казахстан с определенными заболеваниями (состояниями). Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан: от 5 августа 2021 года, № КР ДСМ - 75. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100023885>
- Ob utverzhdanii Perechnja lekarstvennyh sredstv i medicinskih izdelij dlja besplatnogo i (ili) lgotnogo ambulatornogo obespechenija ot del'nyh kategorij grazhdan Respubliki Kazahstan s opredelennymi zabolevanijami (sostojanijami). Prikaz Ministra zdavoohranenija Respubliki Kazahstan (On approval of the List of medicines and medical devices for free and (or) preferential outpatient provision of certain categories of citizens of the Republic of Kazakhstan with certain diseases (conditions). Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan) [in Russian]: ot 5 avgusta 2021 goda, № KR DSM - 75. Rezhim dostupa: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100023885>
34. Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан: от 30 октября 2020 года, №КР ДСМ-170/2020. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021550#z292>
- Ob utverzhdanii tarifov na medicinskie uslugi, predostavljaemye v ramkah garantirovannogo obyema besplatnoj medicinskoj pomoshhi i v sisteme objazatel'nogo social'nogo medicinskogo strahovanija. Prikaz i.o. Ministra zdavoohranenija Respubliki Kazahstan (On the approval of tariffs for medical services provided within the guaranteed volume of free medical care and in the system of compulsory social health insurance. Acting order Minister of Health of the Republic of Kazakhstan) [in Russian]: ot 30 oktjabrja 2020 goda, №KR DSM-170/2020. Rezhim dostupa: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021550#z292>
35. HAEGARDA® (C1 Esterase Inhibitor Subcutaneous [Human]) For Subcutaneous Injection, Freeze-Dried Powder for Reconstitution Initial U.S. Approval: 2017. Web site [Cited 24 Oct 2022]. Available from URL: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e270ad38-adc4-4ed5-88e3-943b93d20a57>
36. Веб-портал Капитал. Центр деловой информации. Веб-сайт [Дата обращения: 28 окт. 2022]. Режим доступа: <https://kapital.kz/finance/101624/tseny-na-neft-metally-i-kurs-tenge-na-1-5-yanvary.html>
- Web-portal Kapital. Centr delovoj informacii (Web portal Capital. Business Information Center) [in Russian]. Veb-sajt [Data obrashhenija: 28 okt. 2022]. Rezhim dostupa: <https://kapital.kz/finance/101624/tseny-na-neft-metally-i-kurs-tenge-na-1-5-yanvary.html>

**Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласында тұқым қуалайтын ангионевротикалық ісінудің қайталанатын ұстамаларының алдын алу үшін Ланаделумабты тері астына қолданудың экономикалық тиімділігі**

Абсаттарова К.С.<sup>1</sup>, Сембаева Б.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Стратегия жөніндегі директор, Қазақстан денсаулық сақтау технологияларын бағалау агенттігі, Астана, Қазақстан.  
E-mail: info@kazahta.kz

<sup>2</sup> Жетекші маман, Қазақстан денсаулық сақтау технологияларын бағалау агенттігі, Астана, Қазақстан.  
E-mail: info@kazahta.kz

**Түйіндеме**

Қазіргі уақытта әлемде тұқым қуалайтын ангионевротикалық ісінудің (ТҚА) таралуы туралы статистикалық мәліметтерді жинау, сондай-ақ осы патологиямен ауыратын науқастардың деректер қорын әр ел үшін бөлек қалыптастыру процестері жалғасуда.

Бұл зерттеуде біз Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау аясында ересектер мен 12 жастан асқан балалардағы қайталанатын ТҚА ұстамаларын алдын алу үшін С1-эстераза ингибиторының тері астына енгізумен салыстырғанда ланаделумабты (Такзаиро) тері астына енгізудің экономикалық тиімділігін бағаладық.

Экономикалық тиімділік моделінің базалық жағдайының нәтижелері тұқым қуалайтын ангионевротикалық ісінудің қайталанатын ұстамаларының алдын алу үшін ланаделумабты тері астына қолдану С1-эстераза ингибиторын тері астына енгізумен салыстырғанда басым, яғни QALY ұлғаюына (0,515) және айтарлықтай шығындарды үнемдеудің (пациенттің өмірлік цикліне орта есеппен 3,5 млрд теңгеге дейін) нәтижесінде артықшылықты екенін көрсетті. Модель қосымша 4,1 QALY-ге дейін ұлғаюды және QALY үшін 61,6 миллион теңгенің үнемділігін есептеді, бұл тері астына ланаделумабтың ең жақсы қолдаушы терапиямен салыстырғанда экономикалық тиімділігін көрсетті.

Түйін сөздер: тұқым қуалайтын ангионевроздық ісіну, алдын алу, ланаделумаб, өмір сапасы, тиімділік, қауіпсіздік, экономикалық тиімділік.

**Cost-effectiveness analysis of the subcutaneous use of Lanadelumab for prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema in the healthcare of the Republic of Kazakhstan**

Absattarova Karlygash <sup>1</sup>, Bakyt Sembayeva <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Strategy Director of the Kazakh Agency for Health Technology Assessment, Astana, Kazakhstan. E-mail: info@kazahta.kz

<sup>2</sup> Leading Specialist of the Kazakh Agency for Health Technology Assessment, Astana, Kazakhstan. E-mail: info@kazahta.kz

**Abstract**

Currently, the process of collecting statistical data on the prevalence of hereditary angioedema (HAE) in the world, as well as the formation of a database of patients with this pathology, separately for each country, are ongoing.

In this study, we evaluated the cost-effectiveness of the subcutaneous use of Lanadelumab (Takhzyro) for prevention of recurrent HAE attacks in adults and children over 12 years of age, compared with subcutaneous administration of a C1-esterase inhibitor in the healthcare of the Republic of Kazakhstan.

The results of the base case of the cost-effectiveness model showed that the subcutaneous use of Lanadelumab for prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema, compared with the subcutaneous administration of a C1-esterase inhibitor is dominant, that is, preferable, due to an increase in QALY (0.515) and significant cost savings (up to 3.5 billion tenge on average per patient life cycle). The model calculated an increase to an additional 4.1 QALYs and a cost-effectiveness of 61.6 million tenge per QALY, demonstrating the cost-effectiveness of the subcutaneous Lanadelumab versus best supportive therapy.

Key words: hereditary angioedema, prevention, Lanadelumab, quality of life, efficiency, safety, cost-effectiveness.