

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичний
кафедра соціальної фармації**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«ЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НОВИХ ТА
ІННОВАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»**

Виконала: здобувач вищої освіти групи 226Фм20(4,10д)-03
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Маргарита НИКОНОВА

Керівник: професор закладу вищої освіти
кафедри соціальної фармації, д.фарм.н., професор
Вікторія НАЗАРКІНА

Рецензент: професор закладу вищої освіти
кафедри менеджменту, маркетингу та забезпечення якості
у фармації, д.фарм.н., професор
Ірина ПЕСТУН

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена дослідженню економічної оцінки ефективності лікарського засобу Белімумаб при лікуванні систематичного червоного вовчака. Робота викладена на 65 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 7 рисунками і 6 таблицями, містить 51 джерело літератури.

Ключові слова: *рідкісні захворювання, економічна оцінка, лікарські засоби, медичні технології, доступність, фармацевтичне забезпечення, реєстр пацієнтів, червоний вовчак.*

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the study of the economic assessment of the effectiveness of the drug Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus. The work is presented on 65 pages of printed text and consists of an introduction, three chapters, conclusions, a list of sources used, and appendices. The work is illustrated with 7 figures and 6 tables, and contains 51 sources of literature.

Keywords: *rare diseases, medicines, medical technologies, accessibility, pharmaceutical provision, patient registry, lupus erythematosus.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА.....	8
1.1. Поняття та клінічна характеристика системного червоного вовчака	8
1.2. Патогенез системного червоного вовчака	15
1.3. Сучасні підходи до терапії системного червоного вовчака	19
1.4. Фармакологічні властивості та механізм дії белімумабу	22
Висновки до розділу 1	25
РОЗДІЛ 2 АНАЛІЗ ДОСТУПНОСТІ ІННОВАЦІЙНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ БЕЛІМУМАБ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ.....	27
2.1. Узагальнення результатів економічної оцінки технологій терапії системного червоного вовчака	27
2.2. Порівняльний аналіз витрат на лікування системного червоного вовчака з використанням різних підходів	32
Висновки до розділу 2	41
РОЗДІЛ 3 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ БЕЛІМУМАБ ПРИ ЛІКУВАННІ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА	43
3.1. Оцінка клінічної та економічної ефективності белімумабу на базі даних доказової медицини та оцінки медичних технологій.....	43
3.2 Розробка рекомендацій щодо оптимізації використання Белімумабу у клінічній практиці	59
Висновки до розділу 3	62
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	64
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	66

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГК – глюкокортикоїди

ІБП – імунобіологічний препарат

ЛЗ – лікарський засіб

ОЗ – охорона здоров'я

ПН – психоневрологічні прояви

НС – нервова система

ПНС – периферична нервова система

СТ – стандартна терапія

СЧВ – системний червоний вовчак

ЦНС – центральна нервова система

ЯЖ – якість життя

ВСТУП

Актуальність теми. Системний червоний вовчак (СЧВ) є автоімунним захворюванням, що характеризується хронічним запаленням та ураженням багатьох органів і систем. Попри досягнення сучасної медицини, лікування СЧВ залишається складним завданням через його гетерогенний клінічний перебіг та серйозні наслідки для здоров'я пацієнтів. У світі захворювання значно впливає на якість життя (ЯЖ), призводячи до інвалідності та передчасної смертності.

У сучасній клінічній практиці використовуються імуносупресивні лікарські засоби (ЛЗ), однак їх ефективність та безпечність не завжди є задовільними. У цьому контексті зростає інтерес до застосування інноваційних біологічних ЛЗ, зокрема Беліумабу, який є першим і єдиним схваленим для лікування СЧВ моноклональним антитілом. Беліумаб демонструє високий профіль ефективності та безпечності, знижуючи активність захворювання та ризик загострень. Водночас висока вартість ЛЗ ставить питання економічної доцільності його застосування.

Актуальність теми зумовлена необхідністю комплексної економічної оцінки ефективності Беліумабу, яка дозволить визначити його роль у лікуванні СЧВ та обґрунтувати оптимальну модель його використання в системі охорони здоров'я (ОЗ) України.

Метою роботи є здійснення економічної оцінки ефективності лікарського засобу Беліумаб у лікуванні системного червоного вовчака, з урахуванням клінічних та економічних показників.

Завдання дослідження:

- проаналізувати клінічні особливості та патогенез СЧВ;
- дослідити сучасні підходи до лікування СЧВ, зокрема фармакологічні властивості Беліумабу;
- здійснити аналіз ринку та доступності Беліумабу в Україні та світі;
- провести порівняльний аналіз витрат на лікування СЧВ із використанням Беліумабу та альтернативних МТ;

– розробити рекомендації щодо доцільності використання Беліумабу в клінічній практиці.

Об’єкт дослідження – застосування Беліумабу при лікуванні системного червоного вовчака.

Предмет дослідження – економічна ефективність лікарського засобу Беліумаб у контексті лікування СЧВ.

Методи дослідження. У роботі застосовувалися загальнонаукові та спеціальні методи: аналіз, синтез, порівняння, економічне моделювання, графічний метод, а також системний підхід для оцінки ефективності терапії.

Для здійснення повної економічної оцінки використовувалися такі підходи: аналіз витрат-ефективності (Cost-Effectiveness Analysis, CEA), аналіз витрат-корисності (Cost-Utility Analysis, CUA) з урахуванням показників якості життя (QALY), а також аналіз витрат-вигід (Cost-Benefit Analysis, CBA). Ці підходи дозволяють обґрунтувати доцільність застосування інноваційного ЛЗ в умовах обмежених ресурсів. Додатково було розглянуто вплив застосування Беліумабу на витрати системи ОЗ, зокрема на обсяг госпіталізацій та споживання глюкокортикоїдів (ГК).

Наукова новизна дослідження полягає в комплексному аналізі економічної доцільності використання цього ЛЗ в порівнянні з іншими терапевтичними підходами. Беліумаб є новітнім моноклональним антитілом, яке показує високу клінічну ефективність при лікуванні СЧВ, однак його вартість є значною. Тому важливо здійснити оцінку не лише його ефективності з медичної точки зору, а й вартісної складової терапії. Одним з важливих аспектів є розробка економічних моделей, таких як аналіз витрат і результатів або аналіз витрат і вигод, що дозволяють порівняти витрати на лікування Беліумабом з іншими варіантами терапії та визначити економічну ефективність його використання. Окрім цього, дослідження включає оцінку не тільки витрат на лікування, але й впливу терапії на ЯЖ, що має особливе значення для хронічних захворювань, як СЧВ.

Практичне значення дослідження. Результати дослідження можуть слугувати основою для обґрунтованого прийняття рішень щодо включення Беліумабу до державних програм лікування, перегляду протоколів лікування СЧВ. Це дозволить забезпечити більш ефективне використання бюджетних коштів на ОЗ, що має велике значення для країн з обмеженими ресурсами.

Також дослідження може мати значення для фармацевтичних компаній, які розробляють або планують вивести нові ЛЗ для лікування аутоімунних захворювань. Результати економічних оцінок можуть бути використані як аргумент для просування Беліумабу на ринку або для розвитку нових ЛЗ, спрямованих на лікування СЧВ, з урахуванням вартості лікування та його ефективності.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведених досліджень доповідалися на XXXI Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, НФаУ, 23-25 квітня 2025 р.).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Загальний обсяг роботи становить 63 сторінки, включаючи 6 таблиць і 7 рисунки. Список літератури містить 51 джерело, з них 38 – іноземні публікації.

РОЗДІЛ 1

ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА

1.1. Поняття та клінічна характеристика системного червоного вовчака

Системний червоний вовчак (СЧВ) є аутоімунним захворюванням, яке супроводжується складними патологічними процесами, що зачіпають численні органи і системи організму, включаючи кісткову тканину [44]. Захворюваність і поширеність СЧВ варіюються залежно від регіону, статі, віку, расової та етнічної приналежності. У США захворюваність коливається від 1,0 до 7,6 на 100 тис. населення на рік, поширеність — від 53,3 до 149,5 (у середньому — 81,1). У Великій Британії ці показники становлять 4,9 і 65,0 відповідно. В Україні у 2017 р. захворюваність становить 0,7, поширеність — 17,1 на 100 тис. населення, з регіональними відмінностями.

На рисунку 1.1 представлено порівняльні показники поширеності СЧВ в Україні та деяких інших країнах світу.

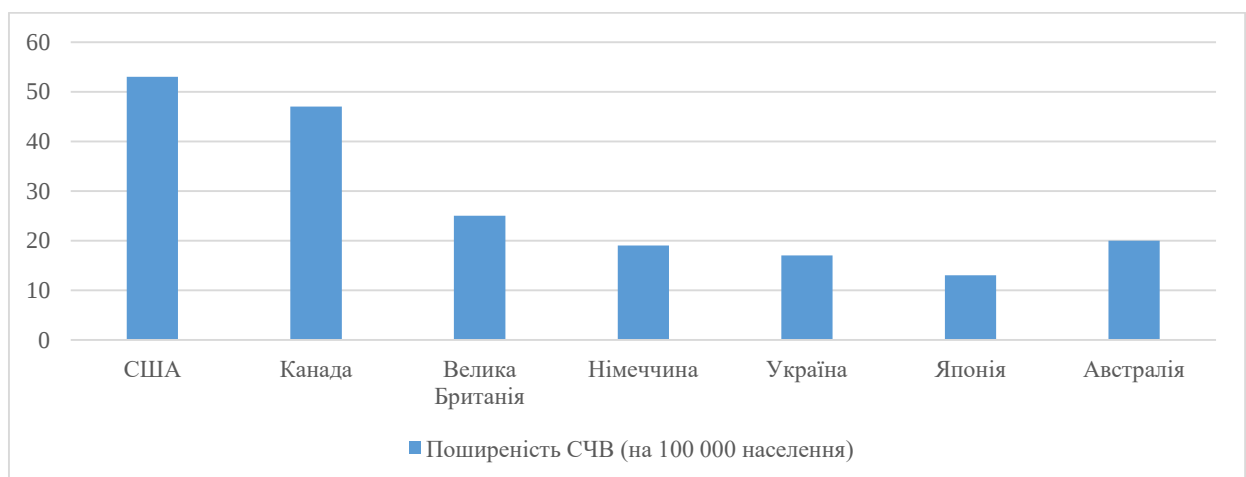


Рис. 1.1. Поширеність системного червоного вовчака в Україні та інших країнах світу (за даними з відкритих джерел і оглядових публікацій)

Порівняльний аналіз поширеності СЧВ демонструє, що в Україні рівень поширеності є дещо нижчим порівняно з країнами Північної Америки та Західної Європи, проте вищим за показники Японії. Ці дані можуть відображати як реальні епідеміологічні відмінності, так і різницю в системах діагностики та реєстрації захворювання. Незважаючи на відносно невелику поширеність, захворювання має суттєвий вплив на систему ОЗ через тяжкість перебігу, хронічний перебіг і високу вартість лікування.

За даними відкритих джерел МОЗ, поширеність СЧВ в Україні у 2017 р. становила 17,1 випадків на 100 тисяч населення, а захворюваність — 0,7 випадка на 100 тисяч. З урахуванням сучасної оцінки чисельності населення України у 2024 р. на рівні близько 37,3 млн осіб, можна орієнтовно розрахувати кількість пацієнтів з СЧВ:

$$K_{\text{счв}} = \frac{17,1}{100\,000} \times 37\,300\,000 \approx 6388 \text{ осіб.}$$

Ці цифри свідчать про відносну рідкість хвороби, але водночас — про суттєве навантаження на систему ОЗ через хронічний перебіг, тривалий курс лікування та значну вартість інноваційних біологічних ЛЗ.

Враховуючи орієнтовну вартість річного курсу Беліумабу для одного пацієнта на рівні €4000, загальні прямі витрати на лікування всіх виявлених пацієнтів можуть становити:

$$6388 \text{ пацієнтів} \times €4000 = €25\,552\,000 \text{ на рік}$$

Для порівняння: бюджет Програми медичних гарантій на забезпечення ЛЗ в Україні у 2024 р. становив понад 20 млрд грн, тобто включення Беліумабу навіть для частини пацієнтів потребує ретельної оцінки бюджетного впливу, оптимізації груп показань або запровадження механізмів співфінансування.

Ураховуючи оцінки Держстату щодо чисельності населення України в 2024 році (~37,3 млн осіб), можна орієнтовно припустити, що на СЧВ хворіє близько 6388 осіб. Це вказує на необхідність стратегічного підходу до

планування ресурсів, оскільки лікування одного пацієнта інноваційними ЛЗ є дороговартісним. У табл. 1.1 подано узагальнені епідеміологічні показники та розрахунки.

Таблиця 1.1

**Епідеміологічні показники системного червоного вовчака в
Україні (орієнтовно на 2024 рік)**

Показник	Значення	Пояснення
Поширеність (випадків на 100 тис. населення)	17,1	Дані МОЗ України, 2017 р.
Захворюваність (випадків на 100 тис. населення)	0,7	Дані МОЗ України, 2017 р.
Оцінка чисельності населення України	~37 300 000 осіб	Держстат, 2024 р.
Кількість пацієнтів із СЧВ	≈ 6 388 осіб	Розрахунок: 17,1 × чисельність населення / 100 000
Орієнтовна вартість лікування 1 пацієнта	€4000 / рік	Усереднено по європейських цінах
Потенційне річне навантаження на бюджет	≈ €25,5 млн на рік	Для всіх виявлених пацієнтів

Примітка: розрахунки виконано на основі доступних даних станом на 2024 р., можуть змінюватися залежно від курсу валют, обсягів закупівель та індивідуальних схем лікування.

Глобальне зростання захворюваності на СЧВ пов’язують із поліпшенням діагностики, виявленням легких форм і збільшенням тривалості життя пацієнтів. Захворюваність зростає з віком, досягаючи піку в третьому-десятому десятиліттях життя залежно від статі й регіону. Наприклад, у Великій Британії середній вік діагностики становить 49 років у жінок і 48 років у чоловіків. Поширеність СЧВ найвища серед осіб негроїдної раси, найнижча — серед європеоїдів; представники інших рас мають проміжні показники. Мортальність пацієнтів із СЧВ перевищує середньопопуляційні показники

(СКС — 2,6), особливо через інфекційні (СКС — 4,98), ниркові (СКС — 4,89) та серцево-судинні захворювання (СКС — 2,23). При пізньому дебюті хвороби спостерігається підвищена смертність через супутні патології [8].

СЧВ вражає переважно жінок дітородного віку (15–44 роки). Це захворювання має полісистемний характер, що дозволяє йому уражати практично всі органи й системи, включаючи нервову систему (НС). У літературі описано приблизно 20 неврологічних синдромів, пов'язаних із СЧВ, які охоплюють патології нервової системи (НС) – як центральної, так і периферичної [3]. За оцінками, ознаки ураження НС у пацієнтів з СЧВ виявляються у 12–95 % випадків [5].

Тривожні й депресивні розлади є найпоширенішими психоневрологічними проявами (ПН) СЧВ. Поширеність цих розладів серед пацієнтів із СЧВ майже вдвічі перевищує показники загальної популяції. Частота депресивних розладів становить 2,1–78,6 %, тривожних розладів – 2,9–84,9 % [6]. Як свідчать дані М. Govoni та співавторів, у 50–60 % пацієнтів ПН виникають протягом року після встановлення діагнозу, тоді як у 28–40 % – до встановлення діагнозу [9; 10]. За даними J. Hanly, 40–50 % випадків ураження НС можна безпосередньо пов'язати із СЧВ, тоді як решта проявів є опосередкованими й зумовлені метаболічними порушеннями, інфекціями або побічними реакціями (ПР) ліків [11].

СЧВ асоціюється зі значними змінами у кістковій системі, зокрема зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини. Поширеність остеопенії серед пацієнтів із СЧВ становить 25–75 %, тоді як остеопороз діагностується у 1,4–68 % випадків [22]. Ці патології часто є наслідком хронічного запального процесу, що притаманний СЧВ, тривалої терапії ГК [39].

Епідеміологічні дані свідчать про підвищений ризик захворюваності на рак серед пацієнтів із СЧВ, що підтверджено метааналізом (n = 247 000 пацієнтів). Зокрема, у таких пацієнтів зростає на 62 % ризик захворюваності на рак легень, печінки, шийки матки, лімфоми, лейкемії, смертність від раку зростає на 52 % [9].

Епідеміологічні дані свідчать про значну гендерну диспропорцію: співвідношення дівчаток і хлопчиків із СЧВ у препубертатному віці становить приблизно 5:1, в пубертатному – зростає до 10 : 1 [39]. Прогноз значною мірою залежить від тривалості хвороби. У перші 10 років після встановлення діагнозу смертність становить близько 10 %, а через 20 років – досягає 13 % [15].

Останнім часом дослідження ПН СЧВ привертають значну увагу через їхній суттєвий вплив на перебіг і прогноз захворювання. ПН СЧВ у більшості випадків є хронічними, і їх важко виявити за допомогою візуалізаційних методів дослідження головного мозку. Основними факторами ризику розвитку ПН СЧВ є супутні хронічні захворювання, активні запальні процеси, високий ступінь активності захворювання, судинні патології та можливий вплив ЛЗ [3].

Патогенетичні механізми розвитку ПН СЧВ досі залишаються недостатньо вивченими, але сучасні дослідження акцентують увагу на двох основних напрямках: аутоімунному та судинному. Аутоімунний механізм виникнення базується на дії аутоантитіл та медіаторів запалення на тканини НС, що супроводжується порушенням цілісності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) та утворенням інтратекальних імунних комплексів. Судинний механізм передбачає розвиток церебральної мікроангіопатії, судинних оклюзій і крововиливів, які є наслідком атеросклерозу й імунно-опосередкованих ушкоджень судинної стінки. У більшості пацієнтів ці механізми тісно взаємодіють, утворюючи складний патогенетичний ланцюг [3, 18].

Клінічні прояви ПН СЧВ є надзвичайно різноманітними і можуть включати як специфічні неврологічні ураження, так і загальні симптоми, що мають значний вплив на ЯЖ пацієнтів. Найпоширенішими серед них є втомлюваність, головний біль, розлади настрою, когнітивні порушення, які пацієнти часто описують як «мозковий туман». Попри їх відносну м'якість, ці симптоми можуть значно обмежувати повсякденну активність пацієнтів. Важливо зазначити, що такі прояви не завжди корелюють із загальною активністю захворювання, що ускладнює їх оцінку та лікування [3].

Клінічні форми ураження НС при СЧВ досліджувалися численними авторами, однак найбільш прийнятною вважається класифікація, запропонована Американською колегією ревматологів, яка включає 19 НП, поділених на фокальні та дифузні форми. Основними патогенетичними механізмами, що лежать в основі ПН СЧВ, вважаються аутоімунний і судинний. Аутоімунний механізм базується на дії аутоантитіл, які прямо або опосередковано впливають на НС, стимулюють активацію імунних клітин, що, у свою чергу, сприяє розвитку патологічних змін. Хоча специфічні аутоантитіла до кінця не ідентифіковані, вивчено зв'язок між синтезом антифосфоліпідних антитіл і розвитком цереброваскулярної патології [5].

Антифосфоліпідні антитіла, зокрема вовчаковий антикоагулянт, асоціюються з тромбозом, що лежить в основі фокальних уражень НС. Однак їх зв'язок із дифузними формами уражень залишається нез'ясованим. Також були виявлені антирибосомальні антитіла, які можуть спричиняти гострий психоз та інші неврологічні прояви. Наявність антитіл до рецепторів глутамату (NMDA-рецепторів) асоціюється з когнітивними порушеннями і психічними розладами (депресія і зниження когнітивних функцій). Водночас деякі дослідники відзначають відсутність прямої кореляції між цими антитілами та певними симптомами, що свідчить про складність механізмів їх впливу [5].

Порушення ГЕБ також є важливим патогенетичним фактором розвитку неврологічних проявів при СЧВ. Відомо, що патологічна взаємодія між лейкоцитами та ендотеліальними клітинами судин дозволяє антитілам і клітинам імунної системи проникати в тканини ЦНС. Виникнення таких порушень може бути спричинене впливом прозапальних цитокінів або аутоантитіл, які стимулюють експресію білків адгезії, що полегшує проникнення лімфоцитів у тканини мозку [5].

Хворі на СЧВ часто мають структурні порушення головного мозку незалежно від наявності чи відсутності клінічних неврологічних проявів. Ці зміни пов'язані зі складними імунними процесами, що розгортаються в умовах

хронічного захворювання. Крім того, важливу роль у погіршенні ЯЖ відіграють психологічні й соціальні аспекти. Хронічна втома, яка зустрічається майже у всіх пацієнтів із СЧВ, не завжди корелює з активністю захворювання, однак може бути пов'язана з депресією, порушенням сну та фіброміалгією. Супутній біль у суглобах і м'язах значно впливає на здатність виконувати фізичні та соціальні функції [5].

Серед інших проявів хвороби виділяють порушення сприйняття власного тіла, викликані шкірними ураженнями або змінами, що розвиваються внаслідок тривалої терапії ГК. Це може призводити до розвитку депресивних станів, а також до розладів емоційної сфери. Пацієнти часто стикаються з труднощами в управлінні стресом, плануванні майбутнього та підтриманні професійної діяльності. Багато з них змушені обмежувати свою соціальну активність через непередбачуваність перебігу захворювання, що посилює почуття ізоляції і впливає на психологічний стан [3].

Розвиток асоційованих захворювань, зокрема злоякісних новоутворень, є важливою проблемою, що ускладнює перебіг СЧВ та іноді стає безпосередньою причиною смертності пацієнтів.

Етіологія розвитку злоякісних новоутворень при СЧВ включає комплекс порушень, які пов'язані з дисфункцією імунної системи. В основі лежить порушення імунологічної толерантності, яке може спричиняти активацію проонкогенів, мутації клітин та порушення механізмів апоптозу. Такі процеси є наслідком системного запалення або дії імуносупресивної терапії. Особливу увагу привертають лімфопроліферативні захворювання, що є найпоширенішою формою онкологічних ускладнень у хворих на СЧВ. Ризик розвитку лімфом, у тому числі ходжкінської та неходжкінської, значно перевищує аналогічні показники у загальній популяції. Менделівська рандомізація вказує на причинно-наслідковий зв'язок між СЧВ і лімфомами, що особливо виражено у європейській популяції [9].

Патогенез лімфом у пацієнтів із СЧВ має кілька взаємопов'язаних механізмів. Порушення функції Т- і В-клітин супроводжується аномальною

активацією лімфоцитів, що створює передумови для лімфоїдної проліферації та малігнізації. До інших важливих факторів належать спільні генетичні детермінанти, інфекція вірусом Епштейна-Барр, а також хронічне запалення, яке стимулює гіперплазію лімфоїдної тканини. Хоча імуносупресивна терапія (застосування цитостатиків і ГК) часто використовується при СЧВ, більшість досліджень не виявили чіткої асоціації між цими ЛЗ і розвитком лімфом [9].

Неходжкінські лімфоми (НЛ) серед хворих на СЧВ поділяються на індолентні (з низькою злоякісністю) й агресивні форми. Найбільш поширеним гістологічним типом є дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВКЛ), яка представлена двома молекулярними підтипами: з клітин гермінального центру та з клітин негермінального центру. Прогноз і перебіг захворювання значно залежать від цих підтипів. У хворих на СЧВ найбільш часто діагностується ДВКЛ із клітин негермінального центру, що асоціюється з гіршим прогнозом. Водночас індолентні форми лімфом, такі як фолікулярна лімфома, мають повільний перебіг і тривалу виживаність навіть без активного лікування. Лімфома Беркіта, яка в загальній популяції є агресивним варіантом, серед хворих на СЧВ виявляється дуже рідко [9].

1.2. Патогенез системного червоного вовчака

Етіологія СЧВ залишається складним і недостатньо вивченим питанням, сучасні дослідження дозволяють виділити ключові фактори ризику. Ключовою ланкою патогенезу є генетична схильність в комплексі з іншими факторами. Так, ультрафіолетове (УФ-) випромінювання, вірусні інфекції, дія токсичних речовин, прийом ЛЗ і дефіцит вітаміну D здатні запускати аутоімунні процеси, що є характерною рисою СЧВ. Провідну роль генетичних факторів підтверджує підвищений ризик захворюваності серед родичів пацієнта – у родичів першого ступеня спорідненості ймовірність розвитку СЧВ вище у понад 10 разів [8].

Генетичні дослідження дозволили ідентифікувати низку генів, асоційованих із ризиком СЧВ, які переважно беруть участь у ключових імунних процесах. Серед них — гени, що відповідають за функцію системи комплементу (C1q, C2, C4) та за процеси кліренсу імунних комплексів. Генетичні мутації, які впливають на передачу сигналів у Т- і В-лімфоцитах або на синтез прозапальних цитокінів, також асоціюються з розвитком захворювання. Особливий інтерес становлять епігенетичні зміни, які можуть модифікувати активність генів, не змінюючи їх послідовності, а також роль мікроРНК, які беруть участь у регуляції експресії генів [8].

Специфічними маркерами генетичної схильності до СЧВ є алелі HLA-DR2 та HLA-DR3, які збільшують ризик виникнення хвороби у декілька разів. Дефіцит компонентів комплементу, таких як C1q, значною мірою пов'язаний із тяжкими формами захворювання, що характеризуються значним ураженням нирок та шкіри, тоді як дефіцит C2 і C4 асоціюється з легшими проявами, обмеженими шкірою та суглобами [8].

Імунологічна дисфункція є ще одним ключовим елементом патогенезу СЧВ. У хворих відмічається значне зниження ефективності фагоцитозу, що призводить до накопичення апоптотичних тілець, які, замість утилізації, стають доступними для імунної системи, стимулюючи аутоімунну реакцію. Іншим важливим механізмом є надмірна активація Тол-подібних рецепторів, особливо TLR7 та TLR9, які реагують на нуклеїнові кислоти мікроорганізмів, активуючи прозапальні цитокіни та інтерферони першого типу [8].

Роль вірусних інфекцій у розвитку СЧВ досліджується з акцентом на вірус Епштейна-Барр (ЕБВ). У більшості хворих виявляється інфікованість цим вірусом, причому у дитячому віці цей показник є ще більш значущим через нижчий рівень поширеності вірусу серед здорової популяції. У пацієнтів із СЧВ спостерігається значне збільшення кількості інфікованих ЕБВ периферичних В-клітин, що корелює з активністю захворювання. Подібні зміни не залежать від застосування імуносупресивної терапії, що підкреслює важливість самого інфекційного процесу у патогенезі СЧВ. Крім ЕБВ,

вивчається можливий зв'язок із іншими інфекціями, включаючи цитомегаловірус і парвовірус В19, які також можуть сприяти прогресуванню аутоімунних процесів у схильних осіб [8].

Дослідження свідчать, що тютюнопаління асоціюється із підвищеним ризиком розвитку СЧВ у 1,5 рази [19]. Надмірне УФ-опромінення потенційно посилює прояви хвороби через утворення активних форм кисню, пошкодження ДНК та активацію імунних механізмів, хоча його роль у виникненні захворювання є дискусійною. Деякі фактори навколишнього середовища (силікатний пил, пестициди, нафтопродукти, розчинники і важкі метали) пов'язані з підвищеним ризиком виникнення СЧВ [8].

Важливим аспектом є здатність певних ЛЗ індукувати медикаментозний СЧВ (МСЧВ). Найчастіше це пов'язано із застосуванням інтерферону- α , ізоніазиду, рифампіну, сульфасалазину, а також імунобіологічних препаратів (ІБП), зокрема інгібіторів фактора некрозу пухлини- α . У таких випадках спостерігається підвищення рівня антинуклеарних антитіл, а іноді й антитіл до двоспінальної ДНК [8].

Патогенез СЧВ охоплює механізми вродженого та набутого імунітету. Уроджений імунітет порушується внаслідок дефектів у репарації ДНК, порушення апоптозу, а також надмірного утворення нейтрофільних позаклітинних пасток, що сприяє активації дендритних клітин і надмірному синтезу інтерферону-альфа. Цей цитокін відіграє ключову роль у розвитку СЧВ, сприяючи активації В-лімфоцитів, які синтезують аутоантитіла, та стимулюючи прозапальні механізми. У системі набутого імунітету ключову роль мають В- та Т-лімфоцити. Дисфункція В-лімфоцитів супроводжується виживанням та клональною проліферацією аутореактивних клітин, які продукують аутоантитіла. У свою чергу, Т-лімфоцити сприяють хронічній активації імунної системи через секрецію прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-17, інтерферону-гамма та інших. Ці процеси супроводжуються порушенням імунної толерантності та активацією запалення [8].

Дослідження впливу дієтичних факторів на ризик розвитку СЧВ демонструють низку важливих аспектів. Антиоксиданти мають суттєве значення в захисті тканин від ушкоджень, викликаних активними формами кисню, що генеруються імунними клітинами, такими як макрофаги, моноцити та гранулоцити. Вони пригнічують активність прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α). На експериментальних моделях із використанням мишей встановлено, що додавання до раціону антиоксидантів, таких як β -каротин, α -токоферол, аскорбінова кислота і селен, сприяло зниженню рівня аутоантитіл і підвищенню виживаності. Подібно до цього, ретиноева кислота, що є похідною вітаміну А, демонструє здатність інгібувати утворення прозапальних Т-хелперів і стимулювати продукцію протизапальних Т-регуляторних клітин. Проте дані про вплив антиоксидантів на ризик виникнення СЧВ у людей залишаються суперечливими. Проспективні дослідження не змогли підтвердити однозначний зв'язок між вживанням антиоксидантів і ризиком захворювання [12].

Вітамін D також займає важливе місце серед дієтичних факторів, які можуть впливати на імунну регуляцію. Його активна форма, 1,25-дегідроксихолекальциферол, діє через зв'язування з ядерними рецепторами вітаміну D (VDR), які присутні в імунних клітинах. Встановлено, що цей вітамін здатен інгібувати дозрівання дендритних клітин, диференціацію В-клітин, проліферацію Т-клітин і секрецію прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-12 та ФНП- α . Проте довготривалі дослідження не виявили асоціації між низьким споживанням вітаміну D у підлітковому віці та ризиком розвитку СЧВ у зрілому віці [12].

Важливим аспектом досліджень є вплив напоїв, багатих на кофеїн, а також алкоголю на розвиток СЧВ. Японські дослідники встановили, що вживання чорного чаю та кави може сприяти розвитку СЧВ, тоді як зелений чай не демонструє такого ефекту. Натомість помірне споживання алкоголю значно знижує ризик виникнення СЧВ у жінок японської національності [12].

Водночас роль герпесвірусів у патогенезі СЧВ також привертає значну увагу. Герпесвіруси, включаючи віруси простого герпесу 1-го та 2-го типів, вірус вітряної віспи, цитомегаловірус, а також вірус Епштейна-Барр, можуть відігравати важливу роль у провокації та перебігу хвороби. Взаємодія дієтичних, поведінкових та інфекційних факторів, ймовірно, створює складний механізм, що впливає на розвиток СЧВ, і потребує подальшого вивчення [13].

1.3. Сучасні підходи до терапії системного червоного вовчака

Прогноз і виживаність пацієнтів значно покращилися за останні десятиліття, до 90 % і вище, що обумовлено удосконаленням діагностики, базисної терапії та мінімізації доз ГК. У цьому контексті важливим є використання гідроксихлорохіну, який демонструє ефективність у контролі активності захворювання, а також ретельний моніторинг ПР при застосуванні ГК й імуносупресантів. Окрім цього, зростає популярність ІБП, що можуть поліпшити перебіг СЧВ. Важливим етапом є оцінка ризиків несприятливих подій, оскільки пацієнти з СЧВ мають підвищену схильність до розвитку ССЗ, що вимагає активного лікування та профілактики [12, 25].

Лікування СЧВ представляє значні труднощі через швидке прогресування хвороби, мультиорганне ураження та відсутність повного розуміння етіології і патогенезу. Пацієнтам рекомендують модифікацію способу життя, включаючи відмову від куріння, дозовані фізичні навантаження, нормалізацію маси тіла, дієту з підвищеним вмістом поліненасичених жирних кислот, уникання надмірного УФ-опромінення та контроль артеріального тиску, рівня глюкози й ліпідного профілю [8].

Досягнення повної ремісії, яка передбачає відсутність клінічної активності без застосування ГК і цитостатиків, є рідкісним. Однак низька активність хвороби, визначена за шкалами SLEDAI, демонструє ефективність

у запобіганні загостренням та ураженню органів, що співставно з показниками ремісії. ГК є ключовими в терапії і призначаються в залежності від активності захворювання, з поступовим зниженням доз до підтримувальних рівнів. У випадках високої активності або ураження життєво важливих органів застосовується пульс-терапія метилпреднізолоном [8].

Гідроксихлорохін рекомендують усім пацієнтам за відсутності протипоказань. Цей ЛЗ зменшує запалення, знижує частоту загострень, ризик ураження нирок і серцево-судинних ускладнень. Для запобігання ПР ретинопатії проводяться регулярні офтальмологічні обстеження. НПЗЗ призначають для лікування симптомів (лихоманка, артрит і серозит), з урахуванням ризиків для шлунково-кишкового тракту та нирок [8].

Цитостатики, такі як метотрексат, азатіоприн і мікофенолату мофетил, використовуються для зниження доз ГК, запобігання загостренням та контролю активності хвороби. Мікофенолату мофетил є потужним імуносупресантом, ефективним при вовчаковому нефриті (ВН), але має обмеження через тератогенність і високу вартість. Циклофосфамід застосовується при загрозливих ураженнях органів, враховуючи його гонадотоксичний ефект і ризик онкологічних ускладнень [8].

Серед ІБП активно використовують Беліумаб і ритуксимаб, які демонструють ефективність при окремих формах захворювання. Беліумаб доцільний при помірній активності без нефриту чи ураження ЦНС, тоді як ритуксимаб є резервним ЛЗ при неефективності інших ЛЗ або тяжких аутоімунних станах [8].

Особлива увага приділяється лікуванню ВН, що вимагає застосування індукційної та підтримувальної терапії. Золотим стандартом діагностики є нефробіопсія, а лікування залежить від морфологічного класу ураження нирок. Для тяжких форм ВН використовують комбінацію пульс-терапії ГК, цитостатиками та інгібіторами кальциневрину [8].

Сучасна концепція Treat-to-Target (T2T) у лікуванні СЧВ передбачає індивідуалізований підхід, орієнтований на досягнення клінічної ремісії або

низької активності захворювання. T2T сприяє збільшенню довгострокової виживаності, запобіганню незворотним ураженням органів, покращенню ЯЖ, зниженню ризику розвитку коморбідних станів і мінімізації токсичного впливу фармакотерапії. Ефективна реалізація T2T стала можливою завдяки вдосконаленню діагностичних критеріїв на ранніх стадіях СЧВ, а також розробка і впровадження стандартизованих індексів активності, які допомагають об'єктивно оцінювати ступінь ураження та ефективність терапії. Серед таких інструментів: SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), а також комбіновані показники, що враховують рівень біомаркерів запалення і клінічні дані [3].

Важливу роль у T2T відіграють сучасні методи лікування, зокрема застосування генно-інженерних біологічних засобів, які мають високу специфічність до патогенетичних механізмів СЧВ. Біологічна терапія спрямована на модифікацію імунної відповіді шляхом блокування певних цитокінів або інгібування функції В-лімфоцитів. Серед перспективних агентів варто відзначити інгібітори BlyS/BAFF (Беліумаб), анти-CD20 моноклональні антитіла (ритуксимаб, обінутузумаб) та інші молекулярно-таргетні ЛЗ, що перебувають на стадії клінічних досліджень (КД) [3].

Пошук біомаркерів для СЧВ залишається однією з ключових проблем сучасної медицини, з огляду на необхідність вдосконалення діагностики, моніторингу та персоналізації лікування. Основною метою досліджень у цій сфері є підвищення точності і своєчасності встановлення діагнозу, а також розробка методів прогнозування перебігу захворювання, загострень і відповіді на терапію. Зважаючи на складність імунопатогенезу СЧВ, необхідність в ідентифікації маркерів, що відображають активність аутоімунного процесу та ураження органів-мішеней, залишається актуальною.

Одним із перспективних маркерів є інтерлейкін-2 (ІЛ-2), цитокін, його значення полягає у підтриманні балансу між гіперактивністю і недостатністю імунної відповіді. Знижений рівень ІЛ-2 спостерігається у дебюті СЧВ, а на

фоні терапії його концентрація може підвищуватися, що свідчить про відновлення імунорегуляції. Крім того, ІЛ-2 впливає на функціональність регуляторних Т-лімфоцитів, які відіграють важливу роль у контролі аутоімунних реакцій. Поточні КД демонструють потенційну ефективність низьких доз ІЛ-2 у пацієнтів із СЧВ [1].

Сироватковий амілоїд А (САА) належить до білків гострої фази, що продукуються гепатоцитами під впливом прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-6. САА може виступати маркером активності запального процесу, корелюючи з тяжкістю захворювання. Підвищені рівні цього білка спостерігаються при загостреннях СЧВ, що свідчить про його значення у моніторингу активності патологічного процесу. Феритин, який зазвичай асоціюється із метаболізмом заліза, також демонструє значення як маркер запалення. Підвищені рівні феритину спостерігаються при гематологічних проявах СЧВ, таких як анемія та тромбоцитопенія. Його кореляція з основними клінічними показниками робить його цінним інструментом у стратифікації ризиків та оцінці активності захворювання. Васкулярний ендотеліальний фактор росту А (VEGF-A) відіграє провідну роль у процесах неоангіогенезу та ендотеліальної дисфункції, які характерні для СЧВ. Підвищення рівня VEGF-A було зафіксовано у пацієнтів з люпус-нефритом, що свідчить про його можливе значення у прогресуванні ураження нирок. Ендотелін-1 (ЕТ-1) є потужним вазоконстриктором і медіатором прозапальних і профібротичних процесів. Його підвищені концентрації спостерігаються у пацієнтів з нефропатіями, асоційованими із СЧВ. Разом із тим, дослідження його ролі у позаниркових проявах СЧВ потребує подальшого вивчення [1].

1.4. Фармакологічні властивості та механізм дії белімумабу

Белімумаб (торгова назва — Benlysta) є людським моноклональним антитілом, яке цілеспрямовано діє на фактор активації В-клітин (BAFF, відомий як BLyS), який відіграє критичну роль у розвитку, виживанні та

функціонуванні В-лімфоцитів, які відповідають за імунну відповідь організму. У пацієнтів із СЧВ рівень BAFF значно підвищений, що призводить до патологічного виживання та надмірної активації аутоімунних В-клітин. Це є однією з ключових причин виникнення аутоімунного запалення та ураження тканин.

Белимумаб є першим біологічним ЛЗ, схваленим для лікування СЧВ. Його механізм дії базується на пригніченні стимулятора В-лімфоцитів, що є ключовим фактором у патогенезі СЧВ. BLyS сприяє виживанню та диференціації В-лімфоцитів у плазматичні клітини, які виробляють антитіла, зокрема, аутоантитіла, що пошкоджують власні тканини організму. Белимумаб, як моноклональне антитіло класу IgG1 λ , зв'язується з BLyS і блокує його функцію, що сприяє зменшенню активності аутоімунного процесу [33].

Белимумаб діє шляхом специфічного зв'язування з розчинним BAFF і блокує його взаємодію з рецепторами на поверхні В-лімфоцитів, такими як BAFF-R, BCMA і TACI. Це порушує сигнали виживання клітин, викликаючи апоптоз В-лімфоцитів і зменшення їх кількості у кровообігу. Завдяки цьому белимумаб допомагає знижувати рівень аутоімунного запалення та зменшення активності захворювання. Механізм дії Белимумабу базується на його здатності селективно інгібувати BAFF. У нормі цей білок необхідний для підтримки життєздатності та функції В-клітин, проте при аутоімунних захворюваннях його надлишок сприяє патологічному виживанню клітин, які виробляють аутоантитіла. При застосуванні Белимумабу блокування BAFF порушує цю патологічну взаємодію, знижуючи активність хвороботворних клітин.

Механізм дії белимумаба забезпечує цілеспрямоване втручання у патологічні процеси, властиві СЧВ. У пацієнтів із СЧВ підвищений рівень білка BLyS. Моноклональні антитіла, створені на його основі, здатні специфічно блокувати його функцію. КД різних фаз підтвердили високу ефективність белимумаба. Зокрема, КД BLISS-52 і BLISS-76 довели, що ЛЗ

суттєво зменшує активність хвороби, покращує ЯЖ пацієнтів і знижує ризик ускладнень [33].

Застосування Беліумабу дозволяє зменшити частоту загострень СЧВ, знизити рівень аутоантитіл, що ушкоджують тканини, і зменшити потребу в ГК, використання яких може супроводжуватися серйозними ПР. ЛЗ можна вводити внутрішньовенно або підшкірно, при цьому період його напіввиведення становить приблизно 19 днів. Максимальна концентрація в організмі досягається через 5–7 днів після підшкірного введення, метаболізується він ферментами ретикулоендотеліальної системи.

Введення белиумаба до клінічної практики стало проривом у терапії СЧВ. ЛЗ був схвалений FDA та EMA у 2011 р., пізніше були розроблені підшкірні форми ЛЗ, що значно полегшило його використання пацієнтами. Белиумаб отримав схвалення для терапії СЧВ та ВН, важкого ускладнення, яке вражає нирки [33].

Дослідження впливу Беліумабу на ураження органів при СЧВ порівняно з СТ демонструють ефективність у сповільненні прогресування захворювання. Застосування Беліумабу в комбінації з базовою терапією дозволило знизити темпи накопичення ушкоджень органів упродовж тривалого періоду спостереження. Пацієнти, які отримували таке лікування, показали кращі результати у порівнянні з тими, хто отримував лише СТ. Ретроспективні та лонгітюдні аналізи показали, що пацієнти, які отримували Беліумаб, мали значно меншу ймовірність прогресування ураження органів. Вони рідше стикалися із суттєвим підвищенням рівня пошкоджень та демонстрували стабільні показники ураження протягом років. Результати вказують на те, що застосування Беліумабу сприяє збереженню функціонального стану органів і зменшує ризик накопичення пошкоджень у пацієнтів із СЧВ, забезпечуючи стабільність стану навіть у випадках високої активності захворювання на початкових етапах лікування [44].

КД продемонстрували ефективність і безпечність белиумаба у зниженні активності СЧВ, запобіганні тяжким загостренням і зменшенні

потреби в ГК. Це дозволяє уникнути накопичення ПР від тривалого застосування стероїдних засобів. У пацієнтів з ВН застосування белимумаба у комбінації зі СТ сприяло досягненню стійких ремісій і зниженню ризику розвитку ускладнень. Додаткові дослідження підтвердили, що белимумаб сприяє тривалому контролю над хворобою, дозволяючи зменшити обсяг супутньої терапії. Зокрема, комбінація белимумаба зі СТ забезпечує синергічний ефект, що є важливим для досягнення стійкої ремісії. Окрім того, сучасні дослідження вивчають можливість використання белимумаба для лікування інших аутоімунних захворювань, розширюючи його терапевтичний потенціал [33].

Висновки до розділу 1

1. СЧВ — це складне аутоімунне захворювання, яке характеризується полісистемним ураженням організму. Захворюваність варіює залежно від статі, віку, раси та регіону, найбільше вражаючи жінок дітородного віку. Часто спостерігаються неврологічні та психоневрологічні прояви, які включають тривожність, депресію, когнітивні порушення та інші розлади. Ураження кісткової системи та підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень є типовими супутніми патологіями.

2. Патогенез СЧВ базується на складній взаємодії генетичних, імунологічних та екологічних факторів. Генетична схильність, підтверджена специфічними мутаціями та асоціаціями з HLA-генами, створює передумови для аутоімунних порушень, які посилюються під впливом екологічних чинників, таких як УФ-випромінювання, вірусні інфекції та токсини. Імунологічна дисфункція включає порушення апоптозу, надмірну активацію прозапальних цитокінів та вироблення аутоантитіл. Роль вірусів, особливо Епштейна-Барр, та факторів довкілля, як-от куріння й ЛЗ, є важливими тригерами захворювання.

3. Сучасні підходи до терапії СЧВ демонструють значний прогрес у покращенні прогнозів і виживаності пацієнтів завдяки своєчасній діагностиці,

індивідуалізованим підходам та інноваційним методам лікування. Ключову роль відіграє базисна терапія, включаючи гідроксихлорохін, знижені дози ГК та імуносупресанти. Новітні генно-інженерні засоби, такі як Беліумаб і ритуксимаб, забезпечують таргетний вплив на патогенетичні механізми. Концепція Treat to Target спрямована на досягнення ремісії або низької активності хвороби, мінімізацію ПР і покращення ЯЖ пацієнтів. Перспективні напрямки досліджень зосереджені на пошуку біомаркерів для вдосконалення діагностики та прогнозування перебігу хвороби.

4. Беліумаб є інноваційним біологічним ЛЗ, який здійснив прорив у терапії СЧВ, ставши першим засобом, що цілеспрямовано блокує BLyS – ключовий фактор виживання В-лімфоцитів. Це зменшує активність аутоімунного процесу, покращує ЯЖ пацієнтів і знижує ризик ускладнень. Доведена ефективність ЛЗ включає зниження активності хвороби, запобігання тяжким загостренням, а також сповільнення прогресування уражень.

РОЗДІЛ 2

АНАЛІЗ ДОСТУПНОСТІ ІННОВАЦІЙНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ БЕЛІМУМАБ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

2.1. Узагальнення результатів економічної оцінки технологій терапії системного червоного вовчака

З метою підготовки теоретичної основи порівняльного аналізу витрат на лікування СЧВ, ми виконали огляд джерел і здійснили вибір актуальних економічних досліджень з оцінки економічної ефективності Белімумабу при СЧВ.

Систематичний огляд проводився відповідно до рекомендацій протоколу PRISMA, який забезпечує чітку структуру та стандартизований підхід до пошуку, відбору та аналізу наукових публікацій. Основним джерелом даних була база GoogleScholar, у якій здійснювався пошук публікацій за період з 1 січня 2015 р. до 1 січня 2025 р. Для формування пошукових запитів використовувалися ключові слова: «системний червоний вовчак», «вовчак», «СЧВ», «Белімумаб» тощо (на українській та англійській мовах). Таким чином ми обрали 12 досліджень, які відповідають основним критеріям включення (табл. 2.1), а саме: дослідження проведені протягом останніх 10-ти років; у дослідженнях оцінювалася економічна ефективність терапії Белімумабом; доступність повного тексту публікацій. Також ми оцінили переваги та недоліки обраних досліджень, врахувавши такі критерії як обґрунтованість висновків, репрезентативність вибірки, використані економічні моделі.

Результати дослідження економічної ефективності терапії Белімумабом при СЧВ

№	Рік	Країна	Назва	Автори	Мета
1	2	3	4	5	6
1.	2022	Китай	The Cost-Effectiveness of Belimumab for the Treatment of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in China	X He, E. Lloyd, Y. Asukai, D. Chauhan, Z. Tang, M. Treur	Оцінка економічної ефективності Белімумабу із СТ порівняно з лише СТ серед пацієнтів із СЧВ.
2.	2020	Казахстан	Belimumab in Patients with Systemic LUPUS Erythematosus in Kazakhstan: A Cost-Effectiveness Analysis	А. Алмадієва, М. Султанов, К. Абсаттарова	Оцінка економічної ефективності Белімумабу із СТ порівняно з лише СТ серед пацієнтів із СЧВ.
3.	2023	Саудовська Аравія	Cost Consequence Analysis of Belimumab versus Standard of Care for the Management of Systemic Lupus Erythematosus in Saudi Arabia: A Retrospective Cohort Study	A. Alsuwayegh, I. A. Almaghlouth, M. A. Almasaoud et al.	Оцінка вартості та ефективності Белімумабу з однією СТ для лікування СЧВ
4.	2023	Нідерланди	The budget impact of Belimumab SC compared to the standard of care in adult patients with antibody-positive systematic lupus erythematosus in the Dutch setting	Goossink, S.F.	Оцінка впливу на бюджет, а також прямі й непрямі витрати на підшкірне введення Белімумабу пацієнтам із СЧВ
5.	2024	Об'єднані Арабські Емірати	Microsimulation model of the cost-effectiveness of anifrolumab compared to belimumab in the United Arab Emirates	G. H. Elsis, A. A. Gamal, W. AlShehhi, M. Farghaly	Оцінка економічної ефективності Аніфролумабу порівняно з Белімумабом як доповнення до СТ при СЧВ

1	2	3	4	5	6
6.	2015	Італія	Assessment of the Economic Impact of Belimumab for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus in the Italian Setting: A Cost-Effectiveness Analysis	F. Pierotti, I. Palla, M. Treur, L. Pippo, G. Turchetti	Оцінка економічної ефективності Беліумабу для лікування СЧВ
7.	2021	Іспанія, Італія, Португалія, Греція, Гонконг, Канада	A Systematic Review of the Economic Evaluations of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus	Panagiotis P.	Систематичний огляд для економічної оцінки Беліумабу
8.	2016	Італія	Budget Impact Analysis of Belimumab in Treating Systemic Lupus Erythematosus	F. Pierotti, I. Palla, L. Pippo, V. Lorenzoni, G. Turchetti	Оцінка витрат на СЧВ і впливу на бюджет у зв'язку з впровадженням Беліумабу
9.	2015	Іспанія	Cost-effectiveness analysis of Belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in Spain	Díaz-Cerezo S., García-Aparicio Á. M., Parrondo J., Vallejo-Aparicio L. A.	Оцінка економічної ефективності Беліумабу у пацієнтів із СЧВ, які демонструють позитивні біомаркери та активне захворювання, незважаючи на СТ.

1	2	3	4	5	6
10.	2022	Велика Британія	Belimumab for Treating Active Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal	Otten T., Riemsma R., Wijnen B. et al/.	Оцінка клінічної та економічної ефективності Беліумабу в лікуванні активного СЧВ з позитивними аутоантитілами
11.	2021	США	Retrospective Analysis of Disease Severity, Health Care Resource Utilization, and Costs Among Patients Initiating Belimumab for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus	Lokhandwala T., Coutinho A.D., Bell C.F.	Оцінка клінічних та економічних наслідків початку внутрішньовенного введення Беліумабу у пацієнтів із СЧВ
12.	2018	Канада	Belimumab for the Treatment of Adults Living with Active Systemic Lupus Erythematosus: A Cost-Effectiveness Analysis in Canada	Mursleen S., Gahn J.C., Klein R.W., Asukai Y.	Оцінка економічної ефективності Беліумабу (внутрішньовенного та підшкірного) у пацієнтів із СЧВ із позитивними біомаркерами

Економічна оцінка у фармації — це процес кількісного аналізу витрат і результатів застосування медичних технологій (МТ). Найпоширеніші методи включають:

- Аналіз витрат-ефективності (CEA) — оцінює витрати у співвідношенні до досягнутих клінічних результатів, наприклад, зменшення кількості загострень СЧВ.
- Аналіз витрат-корисності (CUA) — враховує не лише виживаність, а й ЯЖ пацієнта, виражену в QALY (якість життя з поправкою на тривалість).
- Аналіз витрат-вигід (CBA) — переводить як витрати, так і вигоди в грошовий еквівалент.

У розвинутих країнах активно застосовуються стандартизовані інструменти: NICE (Велика Британія) використовує порогові значення ICER до £30,000/QALY для прийняття рішення про включення до фінансованих програм; IQWiG (Німеччина) враховує клінічні вигоди та бюджетний вплив; CADTH (Канада) — використовує багатокритеріальну модель.

Для України актуальним є аналіз бюджетного впливу (Budget Impact Analysis), який дозволяє оцінити, як включення високовартісного ЛЗ (Белімуаб) вплине на загальні витрати системи ОЗ. Особливу увагу слід приділити потенційному зниженню витрат на госпіталізацію, ускладнення та побічні ефекти ГК.

Згідно з офіційними інструкціями, Белімуаб (торгова назва Benlysta) застосовується у вигляді внутрішньовенних інфузій у дозі 10 мг/кг маси тіла кожні 2 тижні протягом перших 3 доз (індукційна терапія), далі — 1 раз на 4 тижні (підтримувальна терапія).

Якщо виходити з того, що середня маса пацієнта становить 70 кг, одна доза становитиме: $10 \text{ мг/кг} \times 70 \text{ кг} = 700 \text{ мг}$. Ураховуючи, що один флакон Benlysta містить 400 мг, то на одну інфузію потрібно 2 флакони (800 мг), з невеликим надлишком. Щорічний курс лікування становить 14 інфузій, з них три — на індукційний курс (2-тижневий інтервал) та 11 — підтримувальні

(щомісяця). При вартості одного флакону 400 мг близько 250 євро, на одну інфузію потрібно 500 євро. Виходячи з того, щорічна вартість становитиме 7 000 євро на одного пацієнта на рік

Якщо розглядати введення ЛЗ підшкірно (SC), яке також дозволене, вартість може зменшитися до 5 000 – 6 000 на рік завдяки зменшенню логістичних і госпітальних витрат.

2.2. Порівняльний аналіз витрат на лікування системного червоного вовчака з використанням різних підходів

На першому етапі нами було проведено порівняльний аналіз цін на ЛЗ, що застосовуються для лікування СЧВ, а також визначено середню вартість лікування одного пацієнта у розрахунку на рік (табл. 2.2). Ціни визначалися на основі відкритих джерел і міжнародних аптечних агрегаторів. Варто зауважити, що курс може змінюватися в залежності від дозування, країни постачання та умов закупівлі.

Таблиця 2.2

Порівняльний аналіз річної вартості лікування СЧВ з використанням різних ЛЗ

Назва ЛЗ	Курс лікування на рік	Середня ціна, євро	Кількість доз на рік	Орієнтовна річна вартість лікування, євро
Беліумаб	1 рік (в/в кожні 4 тиж.)	~250–350	13	3250 – 4550
Ритуксимаб	2 курси на рік	~800–1000	2	1600 – 2000
Гідроксихлорохін	щоденно	~0,3 за табл.	365	~110
Мікофенолат	щоденно	~1,0 за табл.	730	~730

На рис. 2.1 наведено порівняння річної вартості лікування СЧВ різними лікарськими засобами, включаючи інноваційні біологічні ЛЗ і традиційні імуносупресанти.

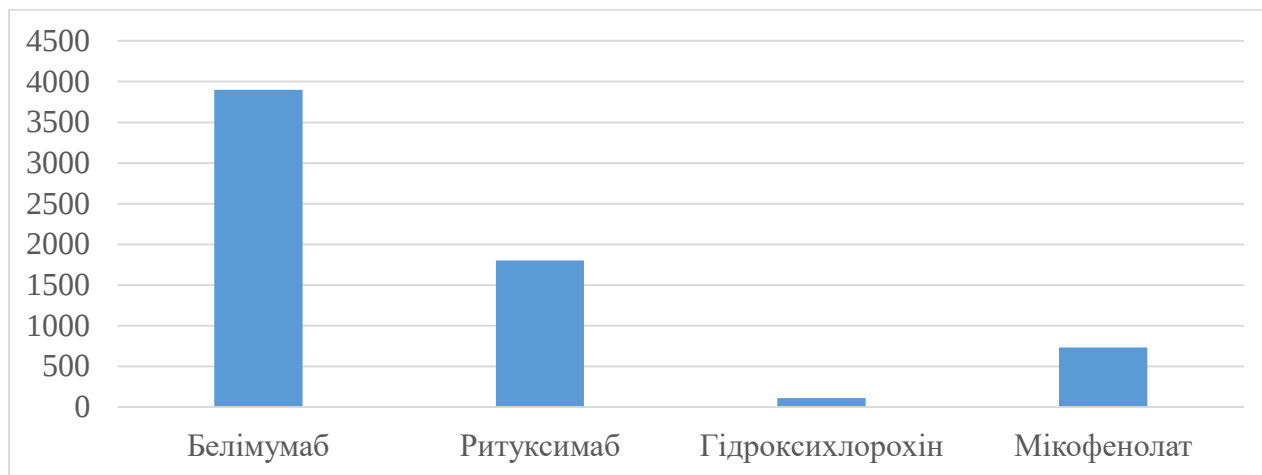


Рис. 2.1. Середньорічна вартість лікування СЧВ з використанням різних МТ, євро

Аналіз вартості лікування свідчить, що інноваційні біологічні ЛЗ, такі як Белімумаб і Ритуксимаб, значно перевищують за річними витратами традиційні схеми терапії, засновані на застосуванні гідроксихлорохіну та мікофенолату. Зокрема, вартість річного лікування Белімумабом є найвищою серед розглянутих опцій, що обумовлює необхідність обґрунтування його економічної доцільності на основі аналізу співвідношення витрат та ефективності. Проте за рахунок здатності значно знижувати активність захворювання та потребу в госпіталізаціях, інвестиції у терапію Белімумабом можуть бути виправдані у довгостроковій перспективі.

Нижче подані основні результати вищеописаних економічних досліджень щодо Белімумабу.

1. У Китаї (2022 р.) з метою порівняння економічної ефективності Белімумабу разом зі СТ порівняно з СТ було проведено КД (GSK 213264), застосовано модель мікросимуляції протягом усього життя, вибірку склали дорослі пацієнти з активною СЧВ, позитивною на аутоантитіла. Дані про

ефективність базувалися на дослідженні BLISS-NEA та Реєстрі вовчака Хопкінса. Результати показали збільшення тривалості життя та QALY у групі з Белімумабом, проте ICUR утричі перевищував ВВП Китаю, що вказує на високу вартість лікування [29].

Висновок: економічно неефективний.

2. У Казахстані (2020 р.) провели дослідження з метою оцінки економічної ефективності Белімумабу у пацієнтів із СЧВ. Було використано модель мікросимуляції з річними циклами та життєвим горизонтом, а дані досліджень BLISS слугували джерелом клінічних параметрів. Витрати оцінювалися за національними референтними цінами, а ймовірнісний аналіз чутливості визначав вплив невизначеності параметрів. Результати показали покращення QALY при додаванні Белімумабу, однак витрати значно зросли, а стратегія була рентабельною лише в третині випадків [16].

Висновок: економічно неефективний.

3. У Саудівській Аравії (2023 р.) проведене ретроспективне когортне дослідження в лікарні Університету короля Халіда з метою оцінки економічної ефективності лікування Белімумабом порівняно зі СТ. Використовували статистичний аналіз із застосуванням t-тесту, дисперсійного аналізу та бутстрап-моделювання, а вибірка включала 56 пацієнтів, з яких 15 отримували Белімумаб, а 41 — СТ. Дослідження показало, що середні медичні витрати для пацієнтів на Белімумабі становили 8556,64 дол. США, що значно перевищувало витрати у групі СТ (3253,48 дол. США) [17].

Висновок: економічно неефективний.

4. У Нідерландах (2023 р.) провели дослідження з метою оцінки впливу на бюджет і витрати підшкірного введення Белімумабу пацієнтам із СЧВ. Використовували модель впливу на бюджет із трирічним горизонтом (2023–2025), яка враховувала прямі й непрямі витрати. Вибірка складала 937 пацієнтів із СЧВ із позитивними антитілами та середньою чи високою активністю захворювання. За 3 роки загальний бюджетний вплив Белімумабу склав 3,7 млн євро, що зумовлено збільшенням фармакологічних витрат [27].

Висновок: економічно неефективний, але може оптимізувати управління бюджетами лікарень.

5. В ОАЕ у 2024 р. провели дослідження з метою оцінки економічної ефективності аніфролумабу порівняно з Белімумабом як доповнення до СТ для пацієнтів із СЧВ. Використовувалася модель мікросимуляції, клінічні дані були взяті з випробувань TULIP-1, TULIP-2, BLISS-52, BLISS-76 і BLISS-SC, а витрати – з Управління ОЗ Дубая. Результати показали, що аніфролумаб є більш ефективним, ніж Белімумаб, а його коефіцієнт додаткової економічної ефективності (ICER) був нижчим за поріг економічної ефективності ОАЕ [26].

Висновок: лікування аніфролумабом є економічно ефективним варіантом порівняно з белімумабом.

6. В Італії провели дослідження з метою оцінки економічної ефективності Белімумабу для лікування СЧВ. Використовувалася адаптована мікроімітаційна модель економічної ефективності з горизонтом життя, розраховані медико-економічні наслідки лікування та прогресування уражень органів. Дані бралися з КД BLISS 52 і 76, а витрати оцінювалися з позиції Національної служби ОЗ Італії та суспільства. Результати показали, що коефіцієнт додаткової витрати-ефективності (ICER) становив 22 990 €, а скоригований коефіцієнт додаткових витрат (ICUR) – 32 859 €, що свідчить про відповідність Белімумабу критеріям економічної ефективності (25 000 – 40 000 €/QALY) [38].

Висновок: лікування Белімумабом в Італії є економічно ефективним.

7. У кількох країнах (Іспанія, Італія, Португалія, Греція, Гонконг, Канада) у 2021 р. провели систематичний огляд з метою критичної оцінки економічної ефективності Белімумабу для лікування СЧВ. Аналіз базувався на даних 3 досліджень і 5 рефератів, оцінених за допомогою анкети щодо економічних досліджень якості ОЗ. Результати показали стабільно сприятливий економічний профіль Белімумабу в усіх розглянутих країнах, а аналіз чутливості визначив, що найбільший вплив на вартість лікування мали його ефективність і частота припинення терапії.

Висновок: Беліумаб є економічно ефективним.

8. В Італії у 2016 р. провели дослідження з метою оцінки витрат на СЧВ і впливу на бюджет у зв'язку з впровадженням Беліумабу. Було адаптовано модель впливу на бюджет із часовим горизонтом 4 роки (рік 0 без Беліумабу, роки 1–3 з Беліумабом) для порівняння вартості лікування, адміністрування та клінічного моніторингу СТ і альтернативного сценарію, в якому Беліумаб призначали на додаток до СТ підгрупі пацієнтів відповідно до затвердженого маркування. Враховувалися також витрати на спалахи захворювання. Протягом 3 років Беліумаб може запобігти 1111 важким та 3631 неважкому спалаху СЧВ, що дозволяє заощадити близько 6,2 млн € для Національної системи ОЗ Італії (NHS). Вплив на бюджет варіюється від 4,4 млн € у перший рік до 20,3 млн € у третій рік [37].

Висновок: економічно неефективний, але частково компенсується зменшенням витрат на загострення.

9. В Іспанії у 2015 р. було проведено дослідження з метою оцінки економічної ефективності Беліумабу у пацієнтів із СЧВ, які мають активне захворювання, незважаючи на СТ. Використовувалася модель мікро-моделювання з горизонтом життя та 2-річною тривалістю лікування. Дані про ефективність базувалися на КД Беліумабу та когорті пацієнтів Джона Хопкінса. Витрати та корисність оцінювалися за опублікованими в Іспанії даними (€, 2014 р.) з 3 % дисконтуванням. Результати показали, що додаткове співвідношення витрат і ефективності (ICER) становило 16 647 € за отриманий рік життя, а співвідношення витрат і корисності (ICUR) – 23 158 € за QALY. У 68 % сценаріїв Беліумаб вважався економічно ефективним при пороговому значенні 30 000 €/QALY [25].

Висновок: економічно ефективний.

10. У Великій Британії у 2022 р. було проведено дослідження для оцінки клінічної та економічної ефективності Беліумабу в лікуванні активного СЧВ з позитивними аутоантитілами. Аналіз здійснювався в рамках єдиної технологічної оцінки (STA) під керівництвом NICE. Методи включали

економічне моделювання з коригуванням на довгострокове прогресування захворювання. Результати показали, що коефіцієнт витрат і ефективності (ICER) для внутрішньовенної форми Беліумабу становив від 12 335 до 30 278 £ за QALY, а для підшкірної – від 8 480 до 29 313 £ за QALY. NICE визнав Беліумаб економічно виправданим варіантом лікування [36].

Висновок: економічно ефективний.

11. У США у 2021 р. провели ретроспективне дослідження для оцінки клінічних та економічних наслідків початку в/в введення Беліумабу у пацієнтів із СЧВ. Використовувалися адміністративні дані з баз IBM MarketScan та Medicare, а вибірка склала 908 пацієнтів. Результати показали значне зменшення кількості спалахів СЧВ і застосування КС після початку терапії Беліумабом. Проте загальні медичні витрати, включаючи госпіталізацію, зросли, хоча у вищих процентилях спостерігалось їх зниження [34].

Висновок: економічно неефективний.

12. У Канаді у 2018 р. проведено аналіз економічної ефективності Беліумабу (внутрішньовенного та підшкірного) у пацієнтів із активним СЧВ із позитивними біомаркерами. Використовувалася напівмарковська когортна модель, що оцінювала витрати, тривалість життя (LY) та якість життя (QALY). Вибірка базувалася на пацієнтах із відповідними клінічними характеристиками. Додаткові витрати за весь життєвий період склали близько 70 800 дол. США, а ICER – понад 88 000 дол. США за рік життя [35].

Висновок: економічно неефективний.

Отже, детально проаналізувавши усі включені дослідження, ми узагальнили та візуалізували отримані дані щодо економічної ефективності лікарського засобу Беліумаб при СЧВ на рис. 2.2. за критерієм: ефективний/неефективний.

Згідно з отриманими даними, 33 % випадків (4 зразки) показали економічну ефективність ЛЗ, тоді як 67 % випадків (8 зразків) засвідчили його

неефективність. Це свідчить про те, що в більшості випадків застосування Беліумабу не виправдовує економічних очікувань.

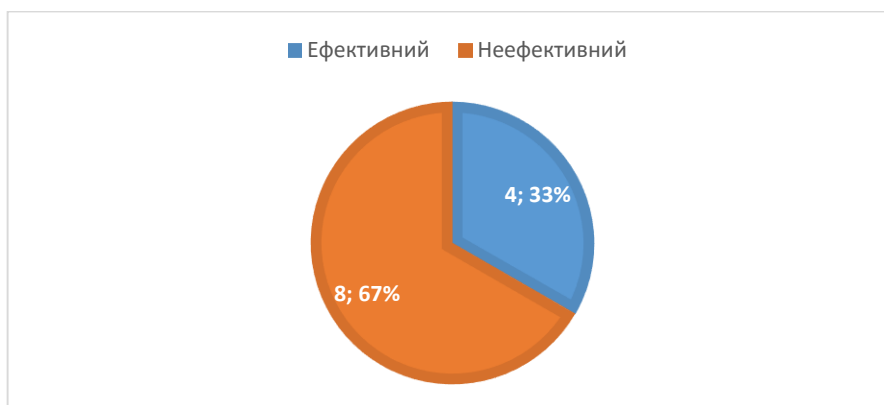


Рис. 2.2. Узагальнені результати систематичного огляду існуючих досліджень економічної ефективності Беліумабу при СЧВ

Економічна доцільність закупівлі ЛЗ Беліумаб набуває особливої актуальності в умовах обмеженого фінансування системи ОЗ України. Згідно з офіційною схемою введення, ЛЗ призначається внутрішньовенно у дозі 10 мг/кг маси тіла: три перші введення — з інтервалом у два тижні (індукційна терапія), далі — один раз на місяць (підтримувальна терапія). При середній масі тіла пацієнта 70 кг, разова доза становить 700 мг, що еквівалентно двом флаконам по 400 мг. У річному розрахунку передбачається 14 введень, що дорівнює 28 флаконам ЛЗ.

На світовому фармацевтичному ринку ціна беліумабу варіює в широких межах (табл. 2.3) залежно від постачальника, дозування, системи податків, знижок, включення до системи відшкодування та державних закупівель. Якщо виходити з того, що в Європі ціна на Benlysta становить від 200 до 500 євро, відповідно, повний річний курс терапії для одного пацієнта може становити від 5600 євро в Іспанії до 14 000 євро в Болгарії. При цьому в Болгарії Benlysta повністю відшкодовується Національним фондом медичного страхування для пацієнтів із СЧВ.

Також існує форма для підшкірного введення Benlysta 200 мг/мл у попередньо заповнених шприцах або автодозаторах. Стандартна схема лікування для дорослих передбачає 200 мг підшкірно один раз на тиждень. Тривалість лікування визначається лікарем залежно від відповіді організму. Початкова оцінка ефективності: зазвичай проводиться через 3–6 місяців.

Так, для 6-місячного курсу потрібно 6 упаковок (по 4 ін'єкції на місяць). При орієнтовній ціні 835–1107 євро за упаковку повний курс сягатиме від 5 000 євро у Франції до 6 642 євро в Німеччині.

Таблиця 2.3

Аналіз цін на Benlysta (белімуаб) в різних країнах

Країна	Вартість упаковки ЛЗ			Орієнтовна вартість лікування 1 пацієнта на 6 місяців
	внутрішньовенна форма		підшкірна форма	
	120 мг	400 мг	200 мг/мл (4 шприци в уп.)	
Іспанія		€205,15		5 744 €
Франція			835 €	5 010 €
Німеччина			1 107 €	6 642 €
Болгарія	299,60 лв. або €153	998,68 лв або €510		6 426 – 14 280
США	\$688	\$2,268	\$5 334	28 896 – 63 504
Канада	\$373	\$1,203	\$2 063	15 666 – 33684
Велика Британія		£710 = €825		23 100
Італія	€132	€440		€ 5 544 – 12 320
Південна Корея		\$1,200		33 600
Японія		\$3,200		89 600
Китай		\$3,700		103 600
Саудівська Аравія			\$941	5 646

В українських умовах, за ринковими цінами приватного сектора, вартість одного флакону може досягати 10 000–12 000 грн, що формує загальну вартість лікування в межах 280 000 – 336 000 грн на рік. Для порівняння, рівень мінімальної заробітної плати в Україні у 2024 р. становить 7100 грн на місяць, або 85 200 грн на рік. Таким чином, повний курс терапії Беліумабом перевищує річний дохід особи з мінімальною зарплатою у 3,3 – 3,9 рази, що робить індивідуальну оплату лікування практично недоступною без державної або міжнародної підтримки.

У зв'язку з цим особливої важливості набуває фармацевтичне забезпечення таких пацієнтів за рахунок публічних закупівель – централізованих (за рахунок коштів державного бюджету) або децентралізованих (за кошти місцевих бюджетів). Досвід попередніх державних програм свідчить, що централізовані тендери, проведені через ДП «Медичні закупівлі України» або за участю міжнародних організацій (наприклад, Crown Agents або ПРООН), дозволяють досягти економії у 20–40 % за рахунок обсягів закупівлі та прямої співпраці з виробником. Такий підхід також створює передумови для прогнозованого планування бюджету, що особливо важливо в контексті забезпечення пацієнтів з високим ризиком загострень або резистентністю до стандартної терапії (СТ).

Водночас для розширення доступу до інноваційного лікування доцільно розглядати механізми компенсації: включення Беліумабу до Національного переліку основних лікарських засобів, запуск програм реімбурсації через НСЗУ, а також залучення міжнародних донорських ресурсів. З огляду на вартість терапії та клінічну ефективність ЛЗ, доцільним є його застосування у визначених категорій пацієнтів, для яких досягнення ремісії без біологічної терапії є малоймовірним. Такий підхід дозволяє оптимізувати витрати й підвищити загальну ефективність фармакоекономічної політики держави.

На рис. 2.3 показано вплив різних сценаріїв охоплення пацієнтів лікуванням Беліумабом на річне навантаження на бюджет системи ОЗ України.

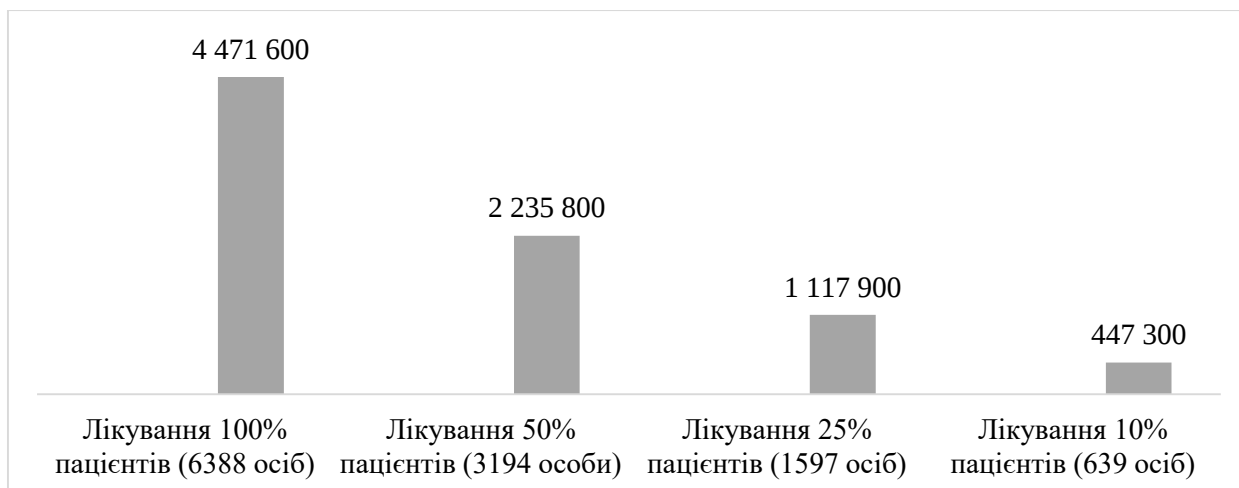


Рис. 2.3. Вплив охоплення пацієнтів лікуванням Белімуабом на річне бюджетне навантаження

Отже, результати моделювання показують, що повне охоплення всіх зареєстрованих пацієнтів із СЧВ лікуванням Белімуабом призведе до щорічних витрат у розмірі понад 44 млн євро. Проте навіть за часткового охоплення (50 % або 25 % пацієнтів) навантаження залишається суттєвим, що обґрунтовує необхідність впровадження пріоритезації пацієнтів із найбільш тяжким перебігом хвороби та програм реімбурсації для зниження бюджетного впливу.

Висновки до розділу 2

1. Проведене теоретичне дослідження, спрямоване на оцінку економічної ефективності терапії Белімуабом при СЧВ, дозволило виявити ключові тенденції та особливості. Зокрема, зібрані дані демонструють, що більшість економічних досліджень зосереджені на порівнянні Белімуабу зі СТ, а також на оцінці його впливу на бюджет та витрати пацієнтів і медичних установ. Дослідження підтверджують, що застосування Белімуабу може призводити до зниження загальних витрат на лікування у довгостроковій перспективі, зокрема через зменшення кількості госпіталізацій, потреби у додатковій медикаментозній терапії та покращення якості життя пацієнтів.

2. У різних країнах економічна ефективність Беліумабу оцінюється з урахуванням особливостей національних систем ОЗ, вартості ЛЗ і політики відшкодування витрат тощо. Наприклад, у розвинених країнах, таких як США, Велика Британія та Канада, терапія Беліумабом розглядається як економічно виправдана за рахунок покращення клінічних результатів та зменшення використання інших ресурсів системи ОЗ. Окрім того, результати аналізу підтвердили, що у більшості досліджень застосовувалися методи моделювання економічної ефективності, такі як аналіз впливу на бюджет та мікросимуляційні моделі. Це свідчить про високу методологічну якість проведених досліджень та їхню надійність у прогнозуванні довгострокових економічних наслідків застосування Беліумабу.
3. Таким чином, теоретичний аналіз наукових джерел дозволив дійти висновку, що терапія Беліумабом при СЧВ має потенційні економічні переваги, проте її ефективність значною мірою залежить від контексту національних систем ОЗ. Отримані результати є важливими для подальших емпіричних досліджень та можуть слугувати основою для розробки стратегій оптимізації витрат на лікування пацієнтів із СЧВ.

РОЗДІЛ 3

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ БЕЛІМУМАБ
ПРИ ЛІКУВАННІ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА****3.1. Оцінка клінічної та економічної ефективності белімумабу на
базі даних доказової медицини та оцінки медичних технологій**

З метою підготовки теоретичної основи порівняльного аналізу ефективності ЛЗ Белімумаб при СЧВ ми здійснили систематичний огляд джерел і відбір актуальних клінічних досліджень. На рис. 3.1 представлено порівняння вартості отримання одного якісного року життя (QALY) для різних стратегій лікування СЧВ.

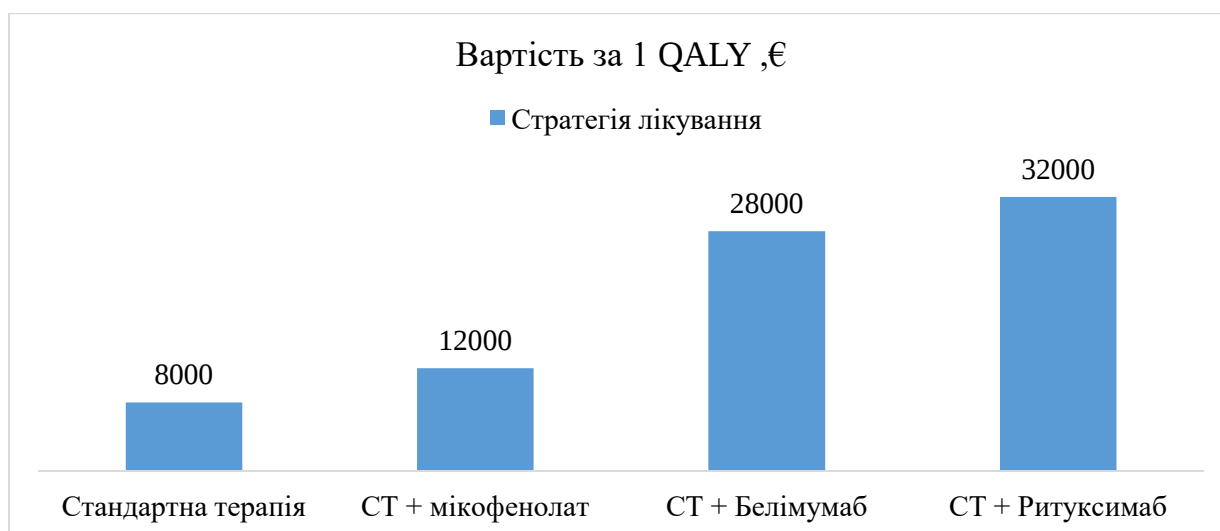


Рис. 3.1. Порівняння ICER/QALY для різних стратегій лікування системного червоного вовчака

Порівняльний аналіз ICER показує, що використання біологічних ЛЗ, зокрема Белімумабу, супроводжується зростанням вартості за одиницю доданого якісного року життя (QALY) порівняно зі СТ. Проте значення ICER для Белімумабу залишається в межах прийнятного порогу витрат, що визнається економічно обґрунтованим у багатьох країнах ЄС. Це підкреслює

перспективність його застосування у клінічній практиці для лікування пацієнтів із тяжким перебігом СЧВ.

Систематичний огляд проводився аналогічним методом, який ми вже застосовували у минулому розділі. Таким чином, ми обрали 15 досліджень, які відповідають основним критеріям включення (табл.3.1). Критерії включення були аналогічні минулому розділу, але були розширені, включаючи новий критерій: дослідження мають бути присвячені оцінці клінічної ефективності ЛЗ Беліумаб при СЧВ в порівнянні з однією СТ, іншими ЛЗ або плацебо.

Сучасна терапія СЧВ передбачає застосування як традиційних імуносупресивних засобів, так і біологічних ЛЗ, які дозволяють таргетно впливати на ключові патогенетичні механізми захворювання. До числа альтернатив Беліумабу належать такі біологічні засоби, як ритуксимаб (анти-CD20 моноклональне антитіло), аніфролумаб (інгібітор рецептора інтерферону типу I) та експериментальні агенти, включаючи інгібітори JAK та BTK. Проте вибір конкретного ЛЗ залежить від форми СЧВ, ступеня активності хвороби, наявності органних уражень, а також фармакоекономічних факторів.

Ритуксимаб застосовується як ЛЗ резерву при тяжких формах СЧВ, резистентних до СТ. Незважаючи на його ефективність при люпус-нефриті або нейропсихіатричних формах, на відміну від Беліумабу, він не має офіційного показання для лікування СЧВ відповідно до європейських та американських рекомендацій (EMA, FDA). Крім того, ритуксимаб асоціюється з вищим ризиком інфекційних ускладнень, особливо у пацієнтів з тривалим імуносупресивним анамнезом.

Дослідження клінічної ефективності терапії Белімумабом при СЧВ

Країна, рік	Назва	Автори	Стислий зміст
1	2	3	4
Саудовська Аравія, 2023	Cost consequence analysis of belimumab vs standard of care for the management of systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia: a retrospective cohort study	A. Alsuwayegh et al.	Оцінка вартості та ефективності белімумабу з СТ для лікування СЧВ
Велика Британія, 2022	Belimumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus: an Evidence Review Group perspective of a NICE Single Technology Appraisal	Otten T. et al.	Оцінка клінічної й економічної ефективності белімумабу в лікуванні СЧВ з позитивними аутоантитілами, порівняння з ритуксимабом
США, 2018	Belimumab: a review in systemic lupus erythematosus	H. A. Blair et al.	Оцінка ефективності Белімумабу для лікування нениркового СЧВ
США, 2017	Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of belimumab administered subcutaneously in healthy volunteers and patients with systemic lupus erythematosus	Struemper H., Thapar M., Roth D.	Оцінка фармакокінетики та ефективності підшкірного введення белімумабу при СЧВ
США та Японія, 2016	Comparison of intravenous and subcutaneous exposure supporting dose selection of subcutaneous belimumab systemic lupus erythematosus phase 3 program	Yara S.W., Roth D., Gordon D., et al.	Оцінка популяційної фармакокінетики, порівняння профілів експозиції підшкірного й в/в введення белімумабу у пацієнтів із СЧВ

1	2	3	4
США, 2017	A randomized, open-label study to investigate the effect of belimumab on pneumococcal vaccination in patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus	Chatham W. et al.	Оцінка впливу бєлімумабу на імунну відповідь до пневмококової вакцинації у пацієнтів із СЧВ
Китай, Японія та Південна Корея, 2016	A pivotal phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan, and South Korea	Zhang F., Bae S.C., Bass D., et al.	Оцінка ефективності бєлімумабу при СЧВ
Китай, Японія, Південна Корея 2017	Effects of belimumab on corticosteroid use in a pivotal phase III, randomised, placebo controlled study in subjects with systemic lupus erythematosus in North East Asia	Tanaka Y., Bass D., Chu M., et al.	Оцінка впливу бєлімумабу на зниження використання стероїдів у пацієнтів із СЧВ
Міжнародне, 2015	Belimumab in systemic lupus erythematosus: a perspective review	Hui-Yuen J.S., Li X.Q., Askanase A.D.	Огляд клінічних досліджень ефективності бєлімумабу для лікування СЧВ
США, 2017	Sustained safety and efficacy over 10 years with belimumab plus standard systemic lupus erythematosus (SLE) therapy in patients with SLE	Wallace D. J. et al.	Оцінка довгострокової ефективності та безпеки бєлімумабу у пацієнтів із СЧВ

1	2	3	4
США, 2016	Cumulative corticosteroid dose over 52 weeks in patients with systemic lupus erythematosus: pooled analyses from the phase III belimumab trials	van Vollenhoven R. F. et al.	Оцінка впливу белімумабу на дозу ГК у пацієнтів із СЧВ
Міжнародне, 2016	Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care	Bruce I.N. et al.	Оцінка тривалого впливу белімумабу на пошкодження органів і безпеку у пацієнтів із СЧВ
Італія, 2016	Effects of belimumab on flare rate and expected damage progression in patients with active systemic lupus erythematosus	Iaccarino L. et al.	Оцінка ефективності та безпеки белімумабу у пацієнтів з активним СЧВ у реальній клінічній практиці
Італія, 2018	Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting	Iaccarino L. et al.	Оцінка ефективності, безпеки та виживаності белімумабу, а також визначення предикторів відповіді на лікування та припинення терапії у пацієнтів з активним СЧВ
Міжнародне, 2022	Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus	Bruce I. N., Golam S., Steenkamp J., et al.	Оцінка ефективності аніфолумабу 300 мг у порівнянні з белімумабом 10 мг/кг у дорослих пацієнтів із помірним або тяжким СЧВ

Інший перспективний агент – аніфролумаб – був нещодавно схвалений FDA (2021) для лікування СЧВ з високим рівнем інтерферон-сигнатури. Він демонструє добру ефективність у зниженні активності хвороби, проте досвід його застосування є ще обмеженим, а вартість – вища за Белімуаб. Також доступність цього ЛЗ в Україні наразі відсутня або обмежена, що значно ускладнює його практичне застосування.

На фоні цього, Белімуаб є першим біологічним засобом, офіційно схваленим для лікування СЧВ як в США, так і в Європі. Його ефективність підтверджена у великих РКД (BLISS-52, BLISS-76), а також у реальній клінічній практиці. Белімуаб дозволяє досягти зниження активності хвороби, зменшення потреби в ГК та запобігання прогресуванню уражень органів, що особливо важливо при хронічному перебігу СЧВ. Перевагами ЛЗ є наявність підшкірної форми введення, підтверджена безпека при довготривалому застосуванні та зниження частоти загострень.

Таким чином, вибір саме Белімуабу як об'єкта економічної оцінки у даній роботі зумовлений його офіційним статусом, доведеною клінічною ефективністю, порівняно кращим профілем безпеки, ширшим охопленням показань, а також перспективою включення до системи державного забезпечення за результатами фармакоекономічного аналізу.

Таблиця 3.2

Порівняння ефективності Белімуабу та стандартної терапії (за даними досліджень BLISS-52/76)

Показник	Стандартна терапія (СТ)	СТ + Белімуаб
Частота загострень СЧВ за рік (%)	63%	45%
Потреба в ГК (%)	85%	60%
Поліпшення якості життя (за SF-36, балів)	+5	+11
Частота госпіталізацій (на 100 пац./рік)	18	11

На рис. 3.2 представлено динаміку частоти загострень СЧВ протягом 52 тижнів спостереження у групах пацієнтів, які отримували Белімумаб на фоні СТ, та у групі лише СТ.

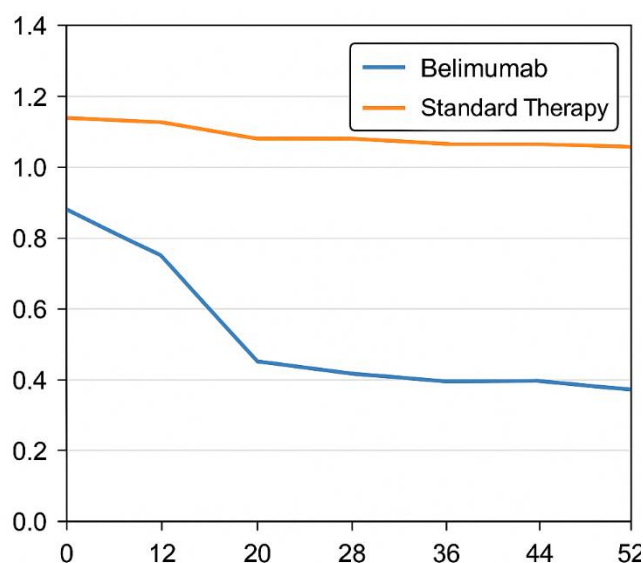


Рис. 3.2. Динаміка частоти загострень СЧВ при застосуванні Белімумабу порівняно зі стандартною терапією протягом 52 тижнів

Аналіз показує, що у групі пацієнтів, які отримували Белімумаб у комбінації зі СТ, частота загострень СЧВ поступово знижувалася протягом 24–28 тижнів лікування і надалі залишалася стабільно низькою. Натомість у групі пацієнтів, які отримували лише СТ, частота загострень зберігалася на відносно стабільному рівні протягом усього періоду спостереження з незначними коливаннями. Ці результати свідчать про клінічну ефективність додавання Белімумабу до СТ для досягнення кращого контролю над активністю захворювання.

Нижче подані основні результати вищеописаних економічних досліджень щодо Белімумабу.

1. Уже розглянуте нами у минулому розділі ретроспективне когортне дослідження у Саудівській Аравії (2023 р.) мало на меті здійснити оцінку вартості та ефективності лікування Белімумабом порівняно зі СТ у пацієнтів із СЧВ, при цьому вартість ми вже розглянули, щодо ефективності:

дослідження показало, що Беліумаб знижував активність захворювання (SLEDAI-2K) на 3,33 бали, тоді як у групі СТ змін не було [17].

Висновок: лікування Беліумабом ефективніше.

2. Велика Британія (2022). Це дослідження ми також розглядали у рамках оцінки економічної ефективності Беліумабу при СЧВ. Метою була оцінка клінічної та економічної ефективності Беліумабу в лікуванні СЧВ з позитивними аутоантитілами. Аналіз здійснювався в рамках єдиної технологічної оцінки (STA) під керівництвом NICE. Методи включали аналіз клінічних випробувань (BLISS-SC, BLISS-52, BLISS-76), використання реальних даних з біологічного реєстру BILAG-BR. Вибірка охоплювала осіб віком від 5 років із високою активністю захворювання. Дослідження показало, що Беліумаб ефективний у пацієнтів із високим ступенем активності СЧВ, але порівняння з ритуксимабом ускладнене через недостатність даних [36].

Висновок: ефективний.

3. У США у 2018 р. провели клінічне дослідження ефективності Беліумабу для лікування нениркового СЧВ. Метою було оцінити ефективність і безпеку Беліумабу як додаткової терапії до СТ. Методи включали дослідження III фази з внутрішньовенним і підшкірним введенням ЛЗ. Вибірка складалася з дорослих пацієнтів із активним СЧВ, позитивних на аутоантитіла. Результати показали зниження активності захворювання, зменшення частоти загострень, покращення якості життя та ефект збереження стероїдів. ЛЗ добре переносився навіть при тривалому (до 10 років) застосуванні [19].

Висновок: ефективний і безпечний варіант додаткової терапії.

4. У США (2017 р.) провели дослідження з метою оцінки фармакокінетики та ефективності підшкірного введення Беліумабу при СЧВ. Використовувалися методи популяційного фармакокінетичного аналізу та логістичної регресії. Вибірка складалася з 134 здорових осіб (фаза I) і 833 пацієнтів із СЧВ (фаза III). Результати показали, що підшкірне введення

Беліумабу 200 мг раз на тиждень досягало стійкої концентрації через 11 тижнів і забезпечувало ефективність, подібну до в/венного введення [42].

Висновок: ефективний.

5. У США та Японії у 2016 р. провели ретроспективне дослідження з метою оцінки популяційної фармакокінетики та порівняння профілів експозиції підшкірного та внутрішньовенного введення Беліумабу у пацієнтів із СЧВ. Використовували методи нелінійного моделювання змішаних ефектів і симуляційного аналізу. Вибірка включала здорових добровольців у фазі 1 та пацієнтів із СЧВ у фазі 3. Результати показали, що після 4-х тижнів підшкірного введення рівень Беліумаб досяг мінімальної рівноважної концентрації. Підшкірне введення 200 мг раз на тиждень продемонструвало схожу середню концентрацію ЛЗ з в/в введенням 10 мг/кг кожні 4 тижні. Введення навантажувальної дози не було необхідним [50].

Висновок: ефективний.

6. У США у 2017 р. провели відкрите дослідження фази 4 для оцінки впливу Беліумабу на імунну відповідь до пневмококової вакцинації у пацієнтів із СЧВ. Використовували методи рандомізації та аналізу титрів антитіл. Вибірка складалася з 79 пацієнтів, розподілених у дві групи: одна отримувала вакцину до початку терапії Беліумабом, інша – через 24 тижні після початку лікування. Результати показали, що понад 97 % пацієнтів у обох групах мали позитивну відповідь на ≥ 1 серотип пневмококів, понад 85 % – на ≥ 10 серотипів, а близько 80 % – на ≥ 12 серотипів. Частота ПР була низькою і незначно відрізнялася між групами [23].

Висновок: ефективний.

7. У Китаї, Японії та Південній Кореї у 2016 р. провели багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване РКД фази III для оцінки ефективності Беліумабу при СЧВ. Пацієнти отримували в/в Беліумаб 10 мг/кг або плацебо разом із СТ кожні 4 тижні протягом 48 тижнів. Вибірка складалася з 677 пацієнтів (Беліумаб – 451, плацебо – 226). На 52-му тижні частота відповіді за індексом SRI4 була вищою у групі Беліумабу (53,8 % проти

40,1 %; $P = 0,0001$). Також зафіксовано значне зниження активності захворювання (SELENA-SLEDAI) і зменшення потреби у преднізоні. Пацієнти, які приймали Беліумаб, мали на 50 % нижчий ризик серйозних спалахів СЧВ ($P=0,0004$). Частота ПР у групах була подібною [51].

Висновок: ефективний.

8. У Північно-Східній Азії (Китай, Японія, Південна Корея, 2017 р.) провели багатоцентрове 52-тижневе РКД (NCT01345253) для оцінки впливу Беліумабу на зниження використання стероїдів у пацієнтів із СЧВ. Пацієнти (≥ 18 років) із SELENA-SLEDAI ≥ 8 були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для отримання в/в Беліумабу (10 мг/кг) або плацебо кожні 28 днів разом із СТ. Оцінювали використання стероїдів (еквівалент преднізону), зокрема кількість днів із дозою $\leq 7,5$ мг/день або її зменшення на 50 % від початкового рівня. Загалом 677 пацієнтів (Беліумаб – 451, плацебо – 226). Кумулятивна доза преднізону протягом 52 тижнів була значно нижчою у групі Беліумабу порівняно з плацебо ($P=0,0005$). У групі Беліумабу 75-й перцентиль зниження стероїдів становив 213,5 днів, тоді як у плацебо – 172,0 днів ($P=0,0288$). Частка пацієнтів, які досягли стабільного зниження дози стероїдів до $\leq 7,5$ мг/день у період 40–52 тижнів, була вищою у групі Беліумабу (15,6 % проти 10,9 %, $P=0,0721$). Частота ПР була подібною між групами (Беліумаб – 75,7 %) [43].

Висновок: ефективний у зниженні використання стероїдів при СЧВ.

9. У 2015 р. було виконано опис проведених КД ефективності Беліумабу для лікування СЧВ. BLISS-52 (Східна Європа, Азія, Латинська Америка, 867 пацієнтів, 52 тижні) та BLISS-76 (Європа, Північна Америка, 819 пацієнтів, 76 тижнів) — багатоцентрові, плацебо-контрольовані РКД. Пацієнти отримували 1 мг/кг або 10 мг/кг Беліумабу в/в, паралельно зі СТ. Відповідь за SRI на 52 тижні була вищою в групі 10 мг/кг (58 % vs. 44 % у BLISS-52, 43 % vs. 33 % у BLISS-76), проте різниця на 76 тижні була незначною. Постмаркетингові дослідження (США, Європа) показали стабільну ефективність Беліумабу, зменшення доз ГК і зниження активності

захворювання у 47–65 % пацієнтів через 6–12 міс. Довгострокові спостереження (7 років, 296 пацієнтів) підтвердили стійке покращення стану та зменшення кількості загострень. Безпека: основні ПР — інфекції, головний біль, нудота, психіатричні розлади. Частота серйозних ПР: 18 % (Беліумаб) vs. 16,6 % (плацебо) [30].

Висновок: Беліумаб ефективний у лікуванні СЧВ, дозволяє зменшити дозу стероїдів, але є дорогим і має ризик ПР.

10. У США у 2017 р. провели багатоцентрове відкрите КД BEL112626 (NCT00583362) для оцінки довгострокової ефективності та безпеки Беліумабу у пацієнтів із СЧВ. Метою було оцінити 10-річні результати застосування Беліумабу у пацієнтів, які показали задовільну відповідь у попередньому дослідженні. Пацієнти, які завершили фазу II (LBSL02; NCT00071487), продовжили отримувати в/в Беліумаб у дозі 10 мг/кг кожні 4 тижні разом із СТ. Початкові дані порівнювали з результатами через 10 років. У дослідженні взяли участь 298 пацієнтів, з яких 131 (44 %) залишався в програмі на 10-му році, а загальна експозиція Беліумабу склала 2154 пацієнто-роки. ПР залишалися стабільними або зменшувалися. Зафіксовано два летальні випадки, можливо пов'язані з лікуванням (синьогнійна легенева інфекція та цитомегаловірусна пневмонія). Відповідь пацієнтів за індексом SLE Responder Index (SRI) покращувалася протягом часу. Загострення за шкалою BILAG (1 нова оцінка A/2 нових B) відзначено у 72,6 % пацієнтів, а у 41,9 % були тяжкі загострення (індекс спалаху SLE). Спостерігалось зниження використання преднізону: 32,6 % пацієнтів, які на початку приймали понад 7,5 мг/день, зменшили дозу до 7,5 мг/день або менше, а лише у 9,5 % пацієнтів із вихідною дозою $\leq 7,5$ мг/день відбулося її підвищення [48].

Висновок: Беліумаб демонструє ефективність при тривалому застосуванні, сприяє покращенню стану пацієнтів із СЧВ, зменшує потребу в стероїдній терапії та має стабільний профіль безпеки.

11. У США у 2016 р. було проведено об'єднаний пост-хок аналіз двох РКД для оцінки впливу Беліумабу на дозу ГК у пацієнтів із СЧВ протягом 52

тижнів. Метою було визначити, чи сприяє Беліумаб зменшенню необхідності у ГК. У дослідженні порівнювали пацієнтів, які отримували Беліумаб 10 мг/кг плюс СТ, з тими, хто отримував плацебо плюс СТ. Первинною кінцевою точкою було визначення кумулятивної зміни дози ГК (еквівалент преднізону) від початкового рівня до 52-го тижня. З 1125 пацієнтів 966 (86 %) на початку отримували ГК, з них 478 – у групі Беліумабу, 488 – у групі плацебо. Переважна більшість учасників дослідження були жінками (94 %), середній вік складав 37,1 року, а середня початкова доза ГК – 12,5 мг/добу. За 52 тижні кумулятивна доза ГК у групі Беліумабу була значно меншою, ніж у групі плацебо (531,2 мг проти 916,3 мг; $P < 0,0001$). Зниження дози ГК частіше відзначалося у групі Беліумабу (38,5 % проти 30,9 %), тоді як підвищення дози частіше спостерігалось у групі плацебо (30,7 % проти 18,4 %). ПР були подібними між групами [47].

Висновок: Беліумаб ефективно сприяв зменшенню використання ГК, що підтверджує його стероїдоощадний ефект.

12. У міжнародному багатоцентровому КД було оцінено тривалий вплив Беліумабу на пошкодження органів і безпеку у пацієнтів із СЧВ. Дослідження включало пацієнтів, які пройшли BLISS-52 або BLISS-76 і продовжували отримувати Беліумаб кожні 4 тижні разом зі СТ. Оцінку індексу пошкодження SLICC (SDI) проводили кожні 48 тижнів, а головним критерієм було порівняння змін SDI через 5–6 років лікування. Реєстрували також випадки ПР протягом усього періоду спостереження. У дослідженні взяли участь 998 пацієнтів, 94,2 % з яких були жінками. Середній вік становив 38,7 року, а середня тривалість захворювання – 6,7 року. Початковий рівень активності СЧВ за SELENA-SLEDAI був 8,2 бала, а середній рівень пошкодження органів SDI – 0,7. У 41,2 % пацієнтів уже спостерігалися органні ураження перед початком лікування. Протягом дослідження 42,8 % пацієнтів вибули, головними причинами були особисте рішення (16,8 %) і ПР (8,5 %). На 5–6 році середня зміна SDI становила +0,2, при цьому у 85,1 % пацієнтів пошкодження органів не прогресувало. У групі пацієнтів без початкових

уражень у 87,6 % не зафіксовано змін SDI. Серед тих, хто вже мав пошкодження органів, 81,5 % не зазнали подальшого погіршення. Ймовірність збереження стабільного SDI становила 88 % для пацієнтів без початкових уражень і 75 % для тих, хто мав пошкодження. ПР відзначали у 43,4 % пацієнтів, найчастішими були інфекції (28,3 %) та розлади ШКТ (13,9 %) [21].

Висновок: тривале лікування Белімумабом у комбінації зі СТ сприяє низькому рівню наростання пошкоджень органів і не супроводжується новими несподіваними ПР.

13. В Італії у 2016 р. провели проспективне когортне дослідження з метою оцінки ефективності та безпеки Белімумабу у пацієнтів з активним СЧВ у реальній клінічній практиці. У дослідженні взяли участь 67 пацієнтів із середнім віком $39,3 \pm 10,2$ року. Вони отримували Белімумаб (10 мг/кг на 0, 14, 28 день, а потім кожні 28 днів) у комбінації з СТ. Оцінювали індекс активності SLEDAI-2K, рівні анти-dsDNA, C3 і C4, 24-годинну протеїнурію, оцінку активності суглобів DAS28, шкірний індекс CLASI, а також добову дозу преднізону. Спостереження тривало в середньому $16,2 \pm 9,5$ місяців, а оцінки проводилися на 3, 6, 9, 12, 18 і 24 місяці. Артрит класифікували на класичний (КЛП) і ревматоподібний, а шкірні прояви – на гострі (ACLE), підгострі (SCLE) і хронічні. Частоту загострень визначали за SLEDAI Flare Index, а статистичний аналіз здійснювали за допомогою SPSS (версія 21.0). У процесі лікування Белімумабом основними проявами були кістково-м'язові (37,3 %), шкірно-слизові (22,4 %) і ниркові (23,9 %). Спостерігалось зниження показників SLEDAI-2K, анти-dsDNA, DAS28, CLASI, 24-годинної протеїнурії та добової дози преднізону. Особливо вираженим було покращення у пацієнтів з поліартритом ($P < 0,001$), класичним артритом ($P < 0,001$) і шкірними проявами ($P = 0,003$). Частота загострень була значно нижчою через 1 і 2 роки після початку лікування порівняно з попередніми періодами ($P = 0,001$). Белімумаб добре переносився, і протягом лікування не спостерігалось прогресування уражень [32].

Висновок: Беліумаб продемонстрував ефективність та безпеку в клінічній практиці.

14. В Італії у 2018 р. провели проспективне когортне дослідження для оцінки ефективності, безпеки та виживаності Беліумабу, а також визначення предикторів відповіді на лікування та припинення терапії у пацієнтів з активним СЧВ. Було проаналізовано дані 188 пацієнтів із СЧВ, які отримували Беліумаб, з 11 італійських когорт. Параметри SLEDAI-2K, анти-dsDNA, рівні С3 і С4, добова доза преднізону, DAS-28, 24-годинна протеїнурія та шкірний індекс CLASI реєструвалися на початку дослідження та кожні 6 міс. Індекс відповіді SLE (SRI-4) оцінювали через 12 і 24 місяці. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів були включені в однофакторний і багатофакторний аналіз, а ПР реєструвалися під час кожного візиту. Статистичний аналіз проводили за допомогою SPSS. Середній період спостереження склав $17,5 \pm 10,6$ міс. Найпоширенішими причинами призначення Беліумабу були поліартрит (45,2 %) і шкірні висипання (25,5 %). Через 12 і 24 міс. індекс відповіді SRI-4 досягли 77,0 % і 68,7 % пацієнтів відповідно. Незалежними предикторами відповіді на лікування через 12 міс. були SLEDAI-2K ≥ 10 (OR 40,46, $p = 0,001$) і поліартрит (OR 12,64, $p = 0,001$), а через 24 місяці – SLEDAI-2K ≥ 10 (OR 15,97, $p = 0,008$), поліартрит (OR 32,36, $p = 0,006$) і прийом преднізолону $\geq 7,5$ мг/день (OR 9,94, $p = 0,026$). Спостерігався низький рівень тяжких ПР. 58 пацієнтів (30,8 %) припинили прийом Беліумабу після середнього періоду спостереження $10,4 \pm 7,5$ міс. Виживаність становила 86,9 % через 6 міс., 76,9 % через 12 міс., 69,4 % через 18 міс., 67,1 % через 24 міс. та 61,9 % через 30 міс. Жодних факторів, пов'язаних із припиненням прийому ЛЗ, виявлено не було [31].

Висновок: Беліумаб продемонстрував ефективність і безпеку в клінічній практиці.

15. У міжнародному порівняльному дослідженні (2022 р.) було оцінено ефективність аніфолумабу 300 мг у порівнянні з Беліумабом 10 мг/кг у дорослих пацієнтів із помірним або тяжким СЧВ, які отримують СТ. Методи

дослідження включали порівняння змодельованого лікування з поправкою на популяцію (основний аналіз) і непряме порівняння з поправкою на відповідність (допоміжний аналіз). Дані були отримані з КД TULIP-1/TULIP-2 (для аніфолумабу) та BLISS-52/BLISS-76 (для Беліумабу), що дозволило провести аналіз із використанням індивідуальних даних про пацієнтів і підсумкових рівнів ефективності. Результати показали, що пацієнти, які отримували аніфолумаб, мали більш ніж удвічі вищі шанси на зниження індексу активності захворювання при СЧВ 2000 (SLEDAI-2K) на 4,0 або більше бали порівняно з тими, хто отримував Беліумаб (співвідношення шансів: 2,47; 95 % ДІ: 1,16–5,25). Також відповідь за індексом SLE Responder Index-4 (SRI-4) була значно вищою серед пацієнтів, які отримували аніфолумаб (співвідношення шансів: 2,61; 95 % ДІ: 1,22–5,58) через 52 тиж. терапії [20].

Висновок: пацієнти з середнім і тяжким ступенем СЧВ мають більшу ймовірність досягти покращення активності захворювання при застосуванні аніфолумабу, ніж при використанні Беліумабу.

Поза межами нашого дослідження вважаємо за потрібне також згадати, що у іншому міжнародному дослідженні (2019) було проведено аналіз рішень з ОМТ щодо ЛЗ, призначених для лікування СЧВ і вовчакового нефриту, зокрема Беліумабу, мікофенолату мофетила та ритуксимабу. Дослідження охоплювало аналіз ОМТ-звітів, доступних на офіційних веб-сайтах відповідних установ у Великобританії (NICE, NIHR), Німеччині (IQWiG, G-BA), Франції (HAS), Італії (AIFA), Іспанії (AguAS, OSTEBA), Канаді (CADTH) і Туреччині (SGK, через відсутність окремої установи ОМТ). Було зібрано та проаналізовано інформацію про рекомендовані показання, значення інкрементального коефіцієнта витрат/ефективності (ICER) і встановлені ціни [45].

Різні країни публікували ОМТ-звіти про досліджувані ЛЗ, проте загалом клінічних даних для оцінки їхньої ефективності було недостатньо.

Незважаючи на це, принаймні один із трьох ЛЗ було рекомендовано у кожній країні [45]:

- Великобританія, Франція, Італія – рекомендований Белімуаб;
- Німеччина, Туреччина – рекомендовані Белімуаб і мікофенолат мофетил;
- Іспанія – рекомендовані Белімуаб і ритуксимаб;
- Канада – мікофенолат мофетил і ритуксимаб не згадувалися у звітах, тоді як Белімуаб двічі (2012 та 2018 рр.) не був рекомендований.

Висновок: дослідження показало, що рішення щодо ОМТ можуть відрізнятися залежно від демографічних, культурних і політичних факторів у кожній країні, навіть якщо вони базуються на тих самих клінічних даних.

Отже, детально проаналізувавши усі включені дослідження, ми узагальнили та візуалізували отримані дані щодо клінічної ефективності ЛЗ Белімуабу при СЧВ на рис. 3.3. за критерієм: ефективний/неефективний.



Рис. 3.3. Узагальнення отриманих даних щодо клінічної ефективності ЛЗ Белімуабу при СЧВ

Згідно з отриманими даними, 93 % випадків (14 досліджень) показали позитивну ефективність ЛЗ, тоді як лише 7 % (1 дослідження) демонструють його неефективність. Це свідчить про високу клінічну ефективність Белімуабу в лікуванні СЧВ.

3.2. Розробка рекомендацій щодо оптимізації використання Беліумабу у клінічній практиці

Оптимізація використання Беліумабу у клінічній практиці передбачає реалізацію кількох ключових стратегій, спрямованих на покращення ефективності терапії, зменшення фінансових витрат і забезпечення рівного доступу пацієнтів до лікування.

1. Інтеграція між первинною медичною допомогою та спеціалізованими центрами – референтними центрами з питань рідкісних (орфанних) захворювань.

Мультидисциплінарний підхід є важливим для ефективного лікування пацієнтів із системним червоним вовчаком. Для забезпечення координації між рівнями медичної допомоги необхідно:

- розробити стандартизовані клінічні маршрути пацієнтів для оптимального призначення Беліумабу та контролю ефективності лікування;
- проводити регулярні консультації між лікарями первинної ланки, ревматологами, імунологами та фармакоеконومیстами для своєчасного прийняття рішень щодо терапії;
- використовувати електронні медичні записи для забезпечення ефективного обміну інформацією між усіма учасниками лікувального процесу.

2. Збір додаткових доказів щодо ефективності, економічності та безпеки.

3 метою обґрунтування доцільності використання Беліумабу необхідно:

- розширити проведення фармакоеконімічних досліджень у різних країнах і популяціях для оцінки вартості терапії відносно альтернативних методів лікування;
- організувати постмаркетингові дослідження для оцінки довгострокової ефективності та безпеки Беліумабу;
- включити до системи моніторингу дані про ПР і відповіді на терапію, що дозволить своєчасно коригувати лікування.

3. Гарантування рівного доступу до клінічних шляхів і ліків.

Для забезпечення справедливого розподілу ресурсів і доступу до інноваційних МТ необхідно:

- впровадити механізми відшкодування витрат на лікування Беліумабом через державні програми та страхові компанії;
- розробити єдині стандарти призначення Беліумабу з урахуванням клінічних показань та ступеня активності захворювання;
- створити освітні програми для лікарів та пацієнтів щодо сучасних підходів до лікування СЧВ, що сприятиме більш усвідомленому вибору терапії.

Розробка рекомендацій щодо оптимізації використання Беліумабу (Belimumab) у клінічній практиці має базуватися на клінічних доказах, національних протоколах, досвіді лікарів та фармакоекономічному аналізі. Ось структурований підхід до розробки таких рекомендацій:

1. Клінічне обґрунтування. Belimumab — це моноклональне антитіло, що інгібує білок В-лімфоцитний стимулятор (BLyS), що важливо при системному червоному вовчаку (СЧВ). Показання (згідно з ЕМА/FDA):

- активний СЧВ з наявністю антитіл до ДНК;
- нефрит при СЧВ (згідно з останніми дослідженнями – доповнення до СТ);
- пацієнти, які не відповідають на стандартну імуносупресивну терапію.

2. Визначення цільової групи пацієнтів. Рекомендовано для: пацієнтів з помірно або тяжко активним СЧВ, частими загостреннями, які потребують високих доз ГК, зниженою ЯЖ через побічні ефекти СТ, наявністю позитивних анти-dsDNA, зниженим рівнем С3/С4. Не рекомендовано: пацієнтам з ізольованим ураженням ЦНС, у разі відсутності серологічної активності (серонегативний СЧВ).

3. Оптимізація режиму призначення беліумабу. Режим дозування залежить від способу вживання:

- внутрішньовенна форма (IV) беліумабу – 10 мг/кг на 0, 2, 4 тижні, далі — кожні 4 тижні;

- підшкірна форма (SC): 200 мг 1 раз на тиждень.

Оптимізація включає перехід з внутрішньовенної на підшкірну форму введення при стабілізації стану — для зручності та зменшення витрат. важливим є моніторинг біомаркерів (anti-dsDNA, C3/C4, кількість загострень) і зменшення дози ГК при ефективності Belimumab.

4. Оцінка ефективності та безпеки здійснюється за такими критеріями:

- індекс активності хвороби (SLEDAI, BILAG);
- частота загострень;
- динаміка серологічних показників;
- якість життя пацієнта (SF-36, LupusQoL);
- побічні ефекти (інфекції, реакції на ін'єкцію, алергії).

5. Фармакоекономічна оцінка передбачає порівняння витрат на Belimumab із витратами на ГК і госпіталізації, оцінку вартості в контексті зменшення ускладнень (нефрит, інвалідизація) та визначення квоти або програм реімбурсації (державне покриття, страхування).

6. Рекомендації щодо включення до клінічних протоколів. доцільно визначити Belimumab як другу лінію терапії при СЧВ, встановити чіткі критерії початку та припинення терапії. при цьому важливим моментом є навчання лікарів-ревматологів щодо ведення пацієнтів на біологічній терапії та спільне прийняття рішень з пацієнтом.

7. Моніторинг та вдосконалення практики передбачає вжиття наступних кроків:

- реєстр пацієнтів, які отримують belimumab.
- збір даних щодо ефективності, безпеки, витрат.
- щорічний аналіз результатів з корекцією практики.

При цьому, на нашу думку, потребують розробки і впровадження алгоритм призначення Belimumab, інструкція щодо переходу з IV на SC форму, рекомендації щодо моніторингу лабораторних показників.

Реалізація цих рекомендацій сприятиме більш ефективному використанню Беліумабу у клінічній практиці, що, у свою чергу, дозволить покращити якість життя пацієнтів, зменшити економічне навантаження на систему ОЗ і забезпечити довготривалі позитивні результати лікування.

Висновки до розділу 3

1. Систематичний огляд літератури, що включав аналіз 15 актуальних досліджень, підтвердив високу клінічну ефективність Беліумабу в лікуванні пацієнтів із активною формою СЧВ. У більшості досліджень було продемонстровано значне зниження активності захворювання, покращення загального стану пацієнтів, зменшення частоти загострень, а також збереження або зниження потреби у застосуванні ГК. Зокрема, результати клінічних випробувань BLISS-SC, BLISS-52, BLISS-76 засвідчили значну ефективність ЛЗ в пацієнтів із позитивними аутоантитілами, що узгоджується з рекомендаціями NICE. Аналіз досліджень засвідчив ефективність Беліумабу як внутрішньовенного, так і підшкірного введення.
2. Разом з тим, незважаючи на переконливі дані щодо ефективності, порівняння Беліумабу з альтернативними методами лікування, такими як ритуксимаб, залишається ускладненим через недостатність даних. Крім того, економічні аспекти застосування Беліумабу залишаються дискусійними, оскільки в деяких аналізах було виявлено значні витрати на лікування, що може обмежувати його доступність для пацієнтів у різних країнах і підтверджує результати нашого дослідження економічної ефективності Беліумабу, подані у 2 розділі.
3. Отже, результати проведеного теоретичного аналізу підтверджують, що Беліумаб є ефективним засобом у лікуванні СЧВ, також у лікуванні пацієнтів із високою активністю захворювання та позитивними аутоантитілами.

4. Розроблені рекомендації щодо оптимізації використання Белімумабу у клінічній практиці включають забезпечення мультидисциплінарного підходу, що передбачає тісну взаємодію між лікарями первинної ланки та спеціалістами для ефективного ведення пацієнтів; подальше збирання доказів щодо клінічної ефективності, економічної доцільності та безпеки ЛЗ; а також гарантування рівного доступу пацієнтів до сучасних МТ і відповідних ЛЗ.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Системний червоний вовчак — це складне аутоімунне захворювання з полісистемним ураженням, патогенез якого зумовлений взаємодією генетичних, імунологічних та екологічних чинників. Висока поширеність серед жінок репродуктивного віку, наявність неврологічних, кісткових та онкологічних ускладнень визначають його медико-соціальну значущість. Генетична схильність до СЧВ пов'язана з варіаціями HLA-генів, а імунопатологічні механізми включають порушення апоптозу, гіперпродукцію аутоантитіл і надмірну активацію прозапальних цитокінів. Тригерами хвороби є інфекційні агенти (зокрема, вірус Епштейна-Барр), ультрафіолетове випромінювання, куріння та певні ЛЗ.

2. Прогрес у терапії СЧВ обумовлений впровадженням індивідуалізованих підходів та ІБП. Базисна терапія включає гідроксихлорохін, низькі дози ГК та імуносупресанти, тоді як таргетні ЛЗ, такі як Белімумаб, забезпечують блокаду BLyS – ключового чинника виживання В-лімфоцитів, що знижує активність аутоімунного процесу та ризик ускладнень. Концепція Treat to Target спрямована на досягнення ремісії або низької активності хвороби, що дозволяє мінімізувати ПР терапії та покращити ЯЖ пацієнтів.

3. Теоретичний аналіз економічної ефективності терапії Белімумабом демонструє його потенційну здатність знижувати довгострокові витрати на лікування через зменшення частоти загострень, госпіталізацій та потреби у додаткових ЛЗ. Однак економічна доцільність ЛЗ залежить від специфіки національних систем ОЗ, політики відшкодування витрат та вартості ЛЗ. У розвинених країнах (США, Велика Британія, Канада) Белімумаб визнаний економічно виправданим завдяки покращенню клінічних результатів і зниженню навантаження на систему ОЗ.

4. Систематичний огляд 15 актуальних досліджень, особливо випробувань BLISS-SC, BLISS-52, BLISS-76, підтверджує клінічну

ефективність Беліумабу у пацієнтів із позитивними аутоантитілами та високою активністю СЧВ. У більшості досліджень зафіксовано зниження активності захворювання, зменшення частоти загострень і скорочення необхідності застосування ГК. Однак порівняння Беліумабу з альтернативними МТ, зокрема ритуксимабом, ускладнене через недостатність даних.

5. Враховуючи клінічну ефективність і можливе зменшення непрямих витрат (госпіталізація, побічні ефекти, втрати працездатності), Беліумаб демонструє потенціал для включення до національних програм лікування СЧВ за умови оцінки бюджетного впливу. Економічна оцінка із застосуванням моделей CEA, CUA та BIA підтверджує доцільність застосування ЛЗ у підгрупі пацієнтів із середньоактивним перебігом СЧВ, неефективністю СТ та високими клінічними ризиками.

6. Розроблені рекомендації щодо оптимізації використання Беліумабу у клінічній практиці включають: мультидисциплінарний підхід; подальші дослідження для уточнення клінічної ефективності, економічної доцільності та довгострокової безпеки ЛЗ; розробку стратегій, спрямованих на забезпечення рівного доступу пацієнтів до сучасних методів лікування і відповідних ЛЗ.

7. Отримані результати можуть слугувати основою для подальших емпіричних досліджень та удосконалення підходів до лікування СЧВ з урахуванням економічних, клінічних і соціальних факторів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Дубас В. В., Підгайна О. Дослідження потенційних лабораторних маркерів системного червоного вовчака та їх зв'язку з клініко-лабораторними характеристиками пацієнтів. *Український ревматологічний журнал*. 2023. № 92(2). С. 21–27. DOI: [10.32471/rheumatology.2707-6970.92.17937](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.92.17937).
2. Коваленко В. М., Головач І. Ю., Борткевич О. П. Досягнення терапії системного червоного вовчака. *Український ревматологічний журнал*. 2012. № 4(50). С. 16–22.
3. Коляденко Д., Яременко О., Нагірна М. Нейропсихіатричні прояви у хворих на системний червоний вовчак: поширеність, клінічні та лабораторні асоціації. *Український ревматологічний журнал*. 2023. № 91(1). С. 1–7. DOI: [10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17688](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17688).
4. Мазепа М. А., Гавалко І. В. Методи оцінки якості життя хворих на системний вовчак. *Art of Medicine*. 2020. С. 137–143. DOI: [10.21802/artm.2020.2.14.137](https://doi.org/10.21802/artm.2020.2.14.137).
5. Макаров С. Нейроімунологічна характеристика хворих на системний червоний вовчак. *Український медичний часопис*. 2022. Т. 147. С. 83–85. DOI: [10.32471/umj.1680-3051.147.228541](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.147.228541).
6. Макаров С. Структурні та атрофічні зміни головного мозку у хворих на системний червоний вовчак. *Український медичний часопис*. 2021. № 5(145). С. 1–3. DOI: [10.32471/umj.1680-3051.145.216571](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.145.216571).
7. Макаров С. Тривожні та депресивні розлади у хворих на системний червоний вовчак. *Український медичний часопис*. 2021. Т. 146. С. 1–4. DOI: [10.32471/umj.1680-3051.146.221741](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.146.221741).
8. Проценко Г., Дубас В. Системний червоний вовчак: стан проблеми в Україні та світі. *Український ревматологічний журнал*. 2021. №. 82(4). С. 25–34. DOI: [10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15749](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15749).

9. Рекалов Д., Данюк І. Неходжкінська лімфома у хворих на системний червоний вовчак: проблеми діагностики на прикладі клінічного випадку. *Український ревматологічний журнал*. 2023. №. 92(2). С. 58–61. DOI: [10.32471/rheumatology.2707-6970.92.17843](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.92.17843).
10. Степанюк Т., Шевчук С. Стан психоемоційної сфери у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання. *Український ревматологічний журнал*. 2024. №. 96(2). С. 31–38. DOI: [10.32471/rheumatology.2707-6970.96.18908](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.96.18908).
11. Степанюк Т., Шевчук С. Частота та спектр уражень центральної та периферичної нервової системи у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання. *Український ревматологічний журнал*. 2023. № 91(1). С. 1–6. DOI: [10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17581](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17581).
12. Сулгінскіте Е. Серганціц системною червоною вовчанкою біологічної терапії Белімумабу вплив : магістерська робота. / Литовський ун-т наук здоров'я. Каунас, 2020. 27 с.
13. Яременко О., Коляденко Д. Роль дієтичних факторів у розвитку та модифікації перебігу системного червоного вовчака. *Український ревматологічний журнал*. 2021. Т. 84. С. 1–10. DOI: [10.32471/rheumatology.2707-6970.84.16128](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.84.16128).
14. Abrahamovych U., Abrahamovych O., Guta S. Herpesviruses in Patients With Systemic Lupus Erythematosus (Literature Review and Clinical Cases Description). *Lviv clinical bulletin*. 2017. Vol. 4(20). P. 60–74. DOI: [10.25040/lkv2017.04.060](https://doi.org/10.25040/lkv2017.04.060).
15. Factors affecting mortality of patients with systemic lupus erythematosus (prospective study) / U. Abrahamovych et al. *International Academy Journal Web of Scholar*. 2020. Vol. 6(48). P. 17-24. DOI: [10.31435/rsglobal_wos/30062020/7127](https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/30062020/7127).
16. Almadiyeva A., Sultanov M., Absattarova K. Belimumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Kazakhstan: A Cost-Effectiveness Analysis. *Value in Health*. 2020. Vol. 23(2). P. 744. DOI: [10.1016/j.jval.2020.08.2019](https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.2019).

17. Cost Consequence Analysis of Belimumab versus Standard of Care for the Management of Systemic Lupus Erythematosus in Saudi Arabia: A Retrospective Cohort Study / A. Alsuwayegh et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023. Vol. 20(3). P. 1917. DOI: 10.3390/ijerph20031917.
18. Berezhny V., Marushko Y. Assessment of State of Vessel Wall and Endothelial Function in Children with Systemic Lupus Erythematosus. *Child's Health*. 2022. № 2(45). P. 17–21. DOI: 10.22141/2224-0551.2.45.2013.88017.
19. Blair H. A., Duggan S. T. Belimumab: A Review in Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs*. 2018. Vol. 78(3). P. 355–366.
20. Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus / I. N. Bruce et al. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2022. Vol. 11(10). P. 767-777. DOI: 10.2217/cer-2022-0040.
21. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care / I. N. Bruce et al. *Lupus*. 2016. Vol. 25(7). P. 699–709.
22. Characteristics of Bone Tissue in Postmenopausal Women with Systemic Lupus Erythematosus / O. Abrahamovych et al. *Lviv clinical bulletin*. 2015. Vol. 2(10), № 3(11). P. 21–26. DOI: [10.25040/lkv2015.023.021](https://doi.org/10.25040/lkv2015.023.021).
23. A randomized, open-label study to investigate the effect of belimumab on pneumococcal vaccination in patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus / W. Chatham et al. *Lupus*. 2017. Vol. 26(14). P. 1483–1490.
24. Шкірний червоний вовчак: сучасні діагностичні і терапевтичні підходи / Л. А. Болотна та ін. *Дерматологія та венерологія*. 2024. № 2(104). P. 7–14. DOI: [10.33743/2308-1066-2024-2-7-14](https://doi.org/10.33743/2308-1066-2024-2-7-14).
25. Díaz-Cerezo S., García-Aparicio Á. M., Parrondo J., Vallejo-Aparicio L. A. Análisis coste-efectividad de Belimumab en pacientes con lupus eritematoso

- sistémico en España. *Farmacia Hospitalaria*. 2015. Vol. 39(3). P. 161-170. DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8814.
26. Elsis G. H., Abo Gamal A., AlShehhi W., Farghaly M. Microsimulation model of the cost-effectiveness of anifrolumab compared to belimumab in the United Arab Emirates. *Journal of Medical Economics*. 2024. Vol. 27(1). P. 23-34. DOI: 10.1080/13696998.2024.2320603.
 27. Goossink S. F. The budget impact of Belimumab SC compared to the standard of care in adult patients with antibody-positive systemic lupus erythematosus in the Dutch setting: Master's thesis / University of Twente. 2023. URL: <https://purl.utwente.nl/essays/96213> (Date of access: 19.02.2025).
 28. Guerreiro Castro S., Isenberg D. A. Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence-to-date and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017. Vol. 9(3). P. 75–85. DOI: 10.1177/1759720X17690474.
 29. The Cost-Effectiveness of Belimumab for the Treatment of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in China / X. He et al. *ABSTRACT ONLY*. 2022. Vol. 25(12). P. 123. DOI: 10.1016/j.jval.2022.09.594.
 30. Hui-Yuen J. S., Li X. Q., Askanase A. D. Belimumab in systemic lupus erythematosus: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015. Vol. 7(4). P. 115–121.
 31. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study / L. Iaccarino et al. *Journal of Autoimmunity*. 2018. Vol. 86. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.09.004.
 32. Effects of Belimumab on Flare Rate and Expected Damage Progression in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus / L. Iaccarino et al. *Arthritis Care Research*. 2017. Vol. 69(1). P. 115-123. DOI: 10.1002/acr.22971.
 33. 10 Years of belimumab experience: What have we learnt? / R. A. Levy et al. *Lupus*. 2021. Vol. 30(11). P. 1705-1721.

34. Lokhandwala T., Coutinho A. D., Bell C. F. Retrospective Analysis of Disease Severity, Health Care Resource Utilization, and Costs Among Patients Initiating Belimumab for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Therapeutics*. 2021. Vol. 43(8). P. 1320-1335. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.06.009.
35. Mursleen S., Gahn J. C., Klein R. W., Asukai Y. Belimumab for the Treatment of Adults Living with Active Systemic Lupus Erythematosus: A Cost-Effectiveness Analysis in Canada. *Value in Health*. 2018. Vol. 21(1). P. 254-255. DOI: 10.1016/j.jval.2018.04.1716.
36. Belimumab for Treating Active Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal / T. Otten et al. *Pharmacoeconomics*. 2022. Vol. 40. P. 851–861.
37. Budget Impact Analysis of Belimumab in Treating Systemic Lupus Erythematosus / F. Pierotti et al. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2016. Vol. 32(5). P. 348-354. DOI: 10.1017/S026646231600057X.
38. Assessment of the Economic Impact of Belimumab for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus in the Italian Setting: A Cost-Effectiveness Analysis / F. Pierotti et al. *Plos One*. 2015. Vol. 10(10). P. 843. DOI: 10.1371/journal.pone.0140843.
39. Pochynok T. V., Lutai T. I., Gorobets N. I. Diagnostic complications in the debut of systemic lupus erythematosus in children. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2023. №. 5(133). P. 102–109. DOI: [10.15574/sp.2023.133.102](https://doi.org/10.15574/sp.2023.133.102).
40. Samotij D., Reich A. Biologics in the treatment of lupus erythematosus: a critical literature review. *Biomed Res Int*. 2019. DOI: 10.1155/2019/8142368.
41. Health technology assessment of belimumab: a new monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus / M. L. Specchia et al. *Biomed Res Int*. 2014. DOI: 10.1155/2014/704207.

42. Struemper H., Thapar M., Roth D. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of belimumab administered subcutaneously in healthy volunteers and patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Pharmacokinet.* 2017. Vol. 57. P. 717-728. DOI: 10.1007/s40262-017-0586-5.
43. Effects of belimumab on corticosteroid use in a pivotal phase III, randomised, placebo controlled study in subjects with systemic lupus erythematosus in North East Asia / Y. Tanaka et al. *Lupus Sci Med.* 2017. Vol. 4(1). P. 45–46.
44. The Efficiency of Complex Differential Treatment of the Patients with Systemic Lupus Erythematosus Considering the Features of Bone Tissue Structure Remodeling / U. Abrahamovych et al. *Lviv clinical bulletin.* 2020. Vol. 1(29). P. 13–20. DOI: [10.25040/lkv2020.01.013](https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.013).
45. Ulger F. M., Kockaya G. HTA review of decisions for products indicated in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) and lupus nephritis (N) in UK, Germany, France, Italy, Spain, Canada and Turkey. *Value in Health.* 2019. Vol. 22(3). P. 907. DOI: 10.1016/j.jval.2019.09.2661.
46. Impact of belimumab on organ damage in systemic lupus erythematosus / M. B. Urowitz et al. *Arthritis Care Research.* 2022. Vol. 74(11). P. 1822-1828.
47. Cumulative corticosteroid dose over fifty-two weeks in patients with systemic lupus erythematosus: pooled analyses from the phase III belimumab trials / R. F. Vollenhoven et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016. Vol. 68(9). P. 2184–2192.
48. Sustained safety and efficacy over 10 years with belimumab (BEL) plus standard systemic lupus erythematosus (SLE) therapy in patients with SLE [abstract no. OP0232 plus oral presentation] / D. J. Wallace et al. *Ann Rheum Dis.* 2017. Vol. 76(2). P. 150–151.
49. Cost-effectiveness analysis of belimumab for the treatment of adults with active lupus nephritis in China / B. Wu et al. *Value Health.* 2024. Vol. 27(6). P. 77. DOI: 10.1016/j.jval.2024.03.405.
50. Comparison of intravenous and subcutaneous exposure supporting dose selection of subcutaneous belimumab systemic lupus erythematosus phase 3 program / S. W. Yapa et al. *Lupus.* 2016. Vol. 25(13). P. 1448–1455.

51. A pivotal phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan, and South Korea / F. Zhang et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016. Vol. 68(10). P. 988–989.