

ОРИГИНАЛНА СТАТИЯ
ORIGINAL ARTICLE**АНАЛИЗ НА ЕФЕКТИВНОСТТА НА РАЗХОДИТЕ НА БОЛНИЧНОТО
ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ИНВАЗИВНИ ГЪБИЧНИ ИНФЕКЦИИ***Тони Веков¹, Живко Колев²*¹Факултет по фармация, МУ-Плевен²Факултет "Фармация", МУ-Варна**ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF HISTORICAL TREATMENT COSTS
OF PATIENTS WITH INVASIVE FUNGAL INFECTIONS***Toni Vekov¹, Jivko Kolev²*¹Faculty of Pharmacy, MU-Pleven²Faculty of Pharmacy, MU-Varna**РЕЗЮМЕ.**

Изследването представя моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на CYP51 инхибиторите (CYP51i) за лечение на инвазивни гъбични инфекции, и реализиране на косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Резултатите от нашата оценка се потвърждават от резултатите от оценките на същите технологии, проведени в Испания и САЩ. Voriconazole е разходно ефективна терапия в сравнение с fluconazole за лечение и профилактика на инвазивни гъбични инфекции (ICER 1020 лв./QALY) и доминира itraconazole с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за курс на лечение. Posaconazole не е разходно ефективна терапия в сравнение с voriconazole поради твърде високата си цена и неблагоприятно инкрементално съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (ICER 145 000 лв./QALY).

Ключови думи: инвазивни гъбични инфекции, CYP51 инхибитори, анализ разход/ефективност

SUMMARY

The study presents the modeling of local data on the costs and health benefits of CYP51 inhibitors (CYP51i) for the treatment of invasive fungal infections and the implementation of an indirect comparison based on network meta-analysis. The results of our assessment are confirmed by the results of the same health technology assessments conducted in Spain and the United States. Voriconazole is a cost-effective therapy compared to fluconazole for pharmacotherapy and prevention of invasive fungal infections (ICER 1020 lv / QALY) and dominates itraconazole with improved therapeutic efficacy and lower cost of treatment. Posaconazole is not cost-effective therapy compared to voriconazole because of its too high cost and an unfavorable incremental cost-benefit ratio and additional health benefits (ICER 145 000 lv./QALY).

Keywords: invasive fungal infections, CYP51 inhibitors, cost / effectiveness analysis

ВЪВЕДЕНИЕ

Най-често срещаните инвазивни гъбични заболявания (invasive fungal diseases, IFD) включват:

1) Аспергилоза. Причинява се от гъбички от рода <i>Aspergillus</i> . Преобладаваща е бронхопулмоналната форма на заболяването. Характеризира се със симптоми на трахеит, бронхит или трахеобронхит. Развитието на заболяването включва появата на пневмония. При имунокомпрометирани пациенти се развива септична форма на аспергилоза с неблагоприятна прогноза (1);
2) Фузариоза. Причинява се от гъбички от рода <i>Fusarium</i> . Най-често се засягат кожата, синусите, белия дроб и централната нервна система, а нерядко се наблюдава и дисеминирана инфекция. Инвазивните инфекции са трудни за диагностициране и изискват комбинация от клинични, микробиологични, хистологични и радиографски изследвания. Смъртността от фузариоза достига до 90% (2);
3) Хромобластолейкоза. Заболяването се характеризира със засягане на кожата и подкожната мастна тъкан. Причинява се от гъбички от рода <i>Dermatiaceae</i> . В патологичния процес могат да бъдат засегнати и вътрешни органи като черен дроб, главен мозък, кости. Прогнозата при своевременно и правилно лечение е благоприятна, но заболяването протича много дълго време и се характеризира с чести рецидиви (3);
4) Кокцидиоидомикоза. Причинява се от гъбички от рода <i>Coccidioides</i> – диморфни гъбички, които съществуват под формата на сапрофити в почвата и като паразити в човешкия организъм. Приблизително две трети от заразените лица са напълно безсимптомни или показват леки грипоподобни симптоми. При симптоматичните пациенти клиничните признаци зависят от локализацията на процеса и имунологичната реактивност на организма (4);
5) Орофарингеална кандидоза. Причинява се от гъбички от рода <i>Candida</i> . Заболяването може да протече по няколко начина – остра псевдомембранозна кандидоза (една трета от случаите на орофарингеална кандидоза), остра атрофична кандидоза, хронична атрофична кандидоза, хронична хиперпластична кандидоза, медиален ромбоиден глосит и ангуларен хейлит (5).

Основните рискови фактори, които се свързват с развитието на IFD, включват гранулоцитопения, трансплантация на органи, парентерално хранене, злокачествени хематологични заболявания, химиотерапия, лъчетерапия, хирургични интервенции, хемодиализа и др.

Основният терапевтичен подход за лечение на IFD включва използването на инхибитори на ste-

rol 14-alpha demethylase (CYP51), който катализира основен етап в ергостероловия биосинтез (6). Основен дял в тази група инхибитори заемат противогъбичните триазоли (antifungal triazoles, AFTAZ) – fluconazole (FLU), itraconazole (ITRA), voriconazole (VOR) и posaconazole (POS).

В резултат на увеличаващите се възможности за терапевтичен избор е необходимо да бъде оценена както сравнителната терапевтична ефикасност и безопасност на различните алтернативи, така и тяхната разходна ефективност. За целта е приложено използването на анализ от типа разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA) (7).

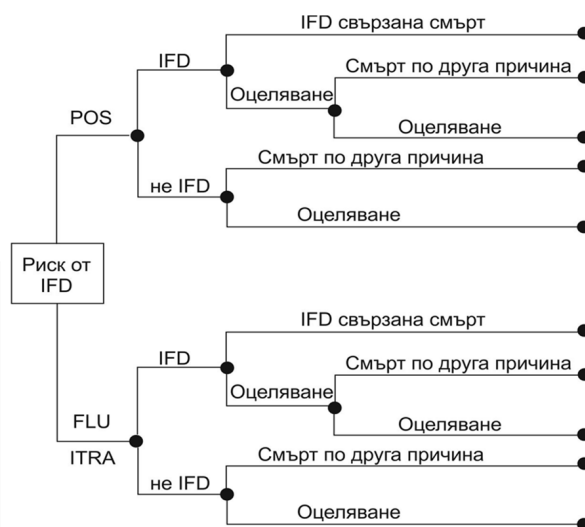
ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на CYP51 инхибиторите (CYP51i), предназначени за лечение на IFD, и реализиране на косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Входящите данни в модела са резултатите за ефикасност и безопасност, получени в клиничните изпитвания P0295 (8), P05520 (9), 020171 (10), P05115 (11).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Моделиране на данни за бъдещи здравни ползи и разходи чрез аналитичен модел на решенията (decision analytic model, DAM) с 18 здравни състояния. Структурата на модела е представена на фиг. 1.

Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 5% годишно.



Фиг. 1. Структура на модела

Използвани съкращения: IFD – invasive fungal diseases, POS – posaconazole, FLU – fluconazole, ITRA – itraconazole

Избраната перспектива е гледната точка на третата страна плавец. Основните елементи на приложението анализ са представени в табл. 1.

Таблица 1. Основни елементи на приложението анализ

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителни алтернативи	FLU, ITRA, VOR, POS
Анализ на перспективата	Перспектива на плавеца
Времеви хоризонт	До живот
Метод на анализа	CEA
Ползи за здравето	QALY
Метод за личностна оценка на ползите за здравето	EQ-5D
Включване на производствени въздействия	Не са приложими с избраната перспектива
Дисконтиране	5% за разходите и ползите
Метод за оценка на несигурността	PSA

Използвани съкращения: FLU – fluconazole, ITRA – itraconazole, VOR – voriconazole, CEA – cost-effectiveness analysis, QALY – quality-adjusted life years, PSA – probabilistic sensitivity analysis

Провеждане на анализ разход/ефективност и изчисляване на инкременталното съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) на алтернативните CYP51i терапии за лечение на пациенти с IFD.

РЕЗУЛТАТИ

В анализа са включени пет подгрупи пациенти:

1. възрастни пациенти с инвазивна аспергилоза, които са рефрактерни на лечение с amphotericin b (AMPH b);
2. възрастни пациенти с фузариоза, рефрактерни на лечение с AMPH b;
3. възрастни пациенти с хромобластомикоза и мицетома, рефрактерни на лечение с ITRA;
4. възрастни пациенти с кокцидиоидомикоза, рефрактерни на лечение с FLU, ITRA или AMPH b;
5. възрастни пациенти с орофарингеална кандидоза с тежко заболяване или имунокомпрометирани пациенти.

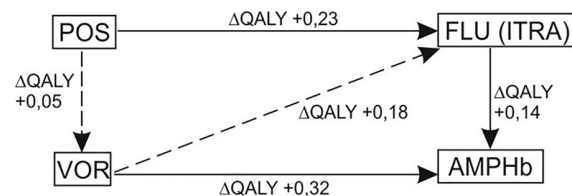
Структурата на анализа включва моделиране на здравните ползи и разходи на POS в сравнение с FLU, ITRA.

Дизайнът на клиничните изпитвания, чиито резултати са използвани за входящи данни в модела, е представен в табл. 2. Поради подобните групи целеви пациенти, терапевтични алтернативи, първични и вторични крайни точки, е възможно косвено сравнение на моделираните здравни ползи на POS и VOR. Здравните ползи и разходи след края на клиничните изпитвания са моделирани.

В DAM са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването, и са предвидени всички вероятности за преход от едно

здравно състояние в друго.

Моделираните резултати за здравни ползи за пациентите в приложението модел са измерени като спечелени години живот с добро качество (quality-adjusted life years, QALY) и са включени в косвено сравнение чрез мрежов метаанализ. Структурата на мрежовия метаанализ е представена на фиг. 2.



Фиг. 2. Структура на мрежовия метаанализ

Използвани съкращения: AMPHb - amphotericin

В модела са включени разходите за алтернативни CYP51i за лечение на IFD. Други болнични или извънболнични здравни разходи не са включвани, защото те са идентични за сравняваните терапии, поради което са пренебрегнати за нуждите на настоящия анализ разход/ефективност на здравните технологии.

Използваният цикъл в модела е едномесечен, съобразен е с продължителността на лечението, времето за терапевтичен отговор и риска от рецидив на заболяването. Разходите за сравняваните алтернативи CYP51i са изчислени на база регистрирани дозови режими и референтни цени в Позитивен лекарствен списък към юли 2018 г. Данни-

Таблица 2. Сравнителен анализ на структурата на прякото проучване на терапевтичната ефикасност

Параметър	P02095	P05520	020171	P05115
Цел на изпитването	Доказване на ефикасност и безопасност на POS за лечение на пациенти с IFD	Доказване на фармакокинетика, ефикасност и безопасност на POS при пациенти с висок риск за IFD	Доказване на ефикасност и безопасност на POS за лечение на пациенти с IFD	Доказване на ефикасност и безопасност на POS при пациенти с висок риск за IFD и гастроинтестинална дисфункция
Дизайн	Нерандомизирано, неконтролирано, отворено, с едно рамо, мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, плацебо контролирано, отворено, мултицентрово клинично изпитване	Нерандомизирано, неконтролирано, отворено, с едно рамо, мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, паралелно, отворено, неконтролирано, мултицентрово клинично изпитване
Фаза	III	I	III	IV
Целеви пациенти	Пациенти с IFD от възрастова група 13-65 години	Възрастни пациенти с висок риск за IFD	Пациенти над 13 години с IFD, рефрактерни към ВАТ	Възрастни пациенти с гастроинтестинална дисфункция и висок риск за IFD
Брой пациенти	107	279	50	75
Терапия	POS: 4 x 200 mg/ден	I гр.: POS 2 x 400 mg/ден II гр.: PLA	POS: 2 x 400 mg/ден	POS: 3 x 200 mg/ден
Първична крайна точка	Клиничен отговор	C_{min} , C_{max} , T_{max}	Клиничен отговор	Плазмена концентрация
Вторична крайна точка	Терапевтичен успех	AUC	Терапевтичен успех	Терапевтичен успех

Използвани съкращения: PLA – placebo, AUC – area under the concentration, T_{max} – time of observed maximum concentration, C_{max} – maximum concentration, C_{min} – trough concentration, ВАТ – best available therapy

те за разходите за минимален терапевтичен курс са представени в табл. 3.

Пълният икономически анализ от типа разход/ефективност изисква сравнителен анализ както на разходите, така и на терапевтичните ползи за пациентите, изразени в QALY (11). Следователно общоприетият методологичен подход е резултатите от анализа разход/ефективност (CEA) да бъдат представени като инкрементално съотношение (ICER) на допълнителни разходи (D costs) и допълнителни здравни ползи (D QALY) на алтернативните CYP51i за лечение на IFD. Данните са представени в табл. 4.

ОБСЪЖДАНЕ

VOR е разходно ефективна терапия в сравнение с FLU за лечение на IFD (ICER 1020 лв./QALY) и доминира ITRA с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за курс на лечение. POS може да бъде определена също като разходно ефективна терапия в сравнение с FLU (ITRA), но

инкременталното съотношение ICER доближава прага на приемливата разходна ефективност от трикратно увеличената стойност на brutния вътрешен продукт на човек от населението за последен фискален период ($WTP \leq 3 \times \text{БВП}$). POS не е разходно ефективна терапия в сравнение с VOR както за лечение, така и за профилактика на IFD, поради твърде високата си цена и неблагоприятно инкрементално съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (ICER 145 000 лв./QALY).

При провеждане на еднопосочен анализ на чувствителността с вариране на параметрите за разходи и ползи в доверителен интервал $\pm = 20\%$ около средната стойност на всеки параметър, резултатите за ICER на сравняваните CYP51i не се изменят със статистически значими стойности, като съществува вероятност $\leq 8\%$ POS в сравнение с VOR да постигне желанения праг за разходна ефективност.

Силните страни на използвания модел са, че входните данни са резултат от проведени рандо-

Таблица 3. Разходи за профилактика и лечение на FLU с CYP51i

Лекарствена терапия	Целеви пациенти	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за терапевтичен курс, mg	Референтна цена, лв./mg	Стойност на разхода за терапевтичен курс, лв.
FLU	IFD	400 mg/ден и 200 mg/ден до ден 14	3000	0,01863	55,90
FLU	IFD proph	400 mg/ден за 14 дни	5600	0,01863	104,33
FLU	OC	100 mg/ден за 14 дни	1400	0,01863	26,08
ITRA	IFD	2 x 200 mg/ден за 14 дни	5600	0,05069	283,86
ITRA	IFD proph	200 mg/ден за 14 дни	2800	0,05069	141,93
ITRA	OC	100 mg/ден за 14 дни	1400	0,05069	70,97
VOR	IFD	2 x 400 mg/ден 1 и 2 x 200 mg/ден до ден 14	6000	0,04015	240,90
VOR	IFD proph	2 x 200 mg/ден за 14 дни	5600	0,04015	224,84
VOR	OC	2 x 200 mg/ден за 14 дни	5600	0,04015	224,84
POS	IFD	4 x 200 mg/ден за 14 дни	11 200	0,66891	7491,79
POS	IFD proph	3 x 200 mg/ден за 14 дни	8400	0,66891	5618,84
POS	OC	200 mg/ден 1 и 100 mg/ден до ден 14	1500	0,66891	1003,37

Използвани съкращения: IFD proph – prophylactic, OC – oral candidiasis

Таблица 4. D QALY, D costs, ICER на алтернативните CYP51i за лечение на IFD

Терапевтични алтернативи	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
VOR vs. FLU	+0,18	+185,00	1020 лв./QALY
POS vs. FLU	+0,23	+7435,89	32 300 лв./QALY
VOR vs. ITRA	+0,18	-42,96	VOR доминира
POS vs. ITRA	+0,23	+7207,93	31 300 лв./QALY
POS vs. VOR	+0,05	+7250,89	145 000 лв./QALY

мизирани, активно контролирани, мултицентрови клинични изпитвания. Допълнителни силни страни на анализа са използването на мрежов метаанализ и косвено сравнение на алтернативните CYP51i за лечение на IFD, което повишава външната валидност на получените резултати.

Моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план. (12)

Резултатите от настоящата оценка на здравните технологии CYP51i за лечение на IFD се потвърждават от резултатите от оценките на същите технологии, проведени в Испания (13) и САЩ (14).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Voriconazole е разходно ефективна терапия в сравнение с fluconazole за лечение и профилактика на IFD (ICER 1020 лв./QALY) и доминира itraconazole с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за курс на лечение. Posaconazole не е разходно ефективна терапия в сравнение с voriconazole поради твърде високата си цена и неблагоприятно инкрементално съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (ICER 145 000 лв./QALY). При провеждане на вероятностен анализ на чувствителността се установява, че съществува вероятност, по-малка от 8%, posaconazole в сравнение с voriconazole да

постигне желания праг за разходна ефективност, представляващ трикратно увеличената стойност на brutния вътрешен продукт на човек от населението за последен фискален период.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Kradin RL, Mark EJ. The pathology of pulmonary disorders due to *Aspergillus* spp. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Apr;132(4):606-14.
2. Neuburger S, Massenkeil G, Seibold M, et al. Successful salvage treatment of disseminated cutaneous fusariosis with liposomal amphotericin B and terbinafine after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2008 Jul;10(4):290-3.
3. López Martínez R, Méndez Tovar LJ. Chromoblastomycosis. *Clin Dermatol.* 2007;25(2):188-94.
4. Nguyen C1, Barker BM, Hoover S, et al. Recent advances in our understanding of the environmental, epidemiological, immunological, and clinical dimensions of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Jul;26(3):505-25.
5. Rhodus NL. Treatment of oral candidiasis. *Northwest Dent.* 2012 Mar-Apr;91(2):32-3.
6. Becher R, Wirsal SG. Fungal cytochrome P450 sterol 14 α -demethylase (CYP51) and azole resistance in plant and human pathogens. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012 Aug;95(4):825-40.
7. Grigorov E, Vaseva V, Getov I. Applied pharmacoeconomics – methodology, structuring and conducting of pharmacoeconomical studies, *J Int Sci Publications: Economy&Business.* 2013 Apr;7(1):540-551.
8. Study of Posaconazole in the Treatment of Invasive Fungal Infections. NCT00034632. <https://clinicaltrials.gov/>
9. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Posaconazole Solution Followed by Oral Posaconazole Suspension in Subjects at High Risk for Invasive Fungal Infections. NCT01075984. <https://clinicaltrials.gov/>
10. Posaconazole to Treat Invasive Fungal Infections. NCT00033982 https://clinicaltrials.gov
11. Oral Posaconazole in High Risk Patients With Gastrointestinal Dysfunction. NCT00686543 <https://clinicaltrials.gov>
12. Gold M, Siegel J, Russell L, Weinstein M. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
13. Grau S, Cámara R, Jurado M, et al. Cost-effectiveness of posaconazole tablets versus fluconazole as prophylaxis for invasive fungal diseases in patients with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Health Econ.* 2018 May;19(4):627-636.
14. O'Sullivan AK, Pandya A, Papadopoulos G et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among neutropenic patients in the United States. *Value in Health.* 2009 Jul-Aug;12(5):666-73.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
проф. Тони Веков, дмн
Медицински университет – Плевен
Факултет по фармация
ул. Св. Климент Охридски № 1
5800 Плевен
e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg