

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

АНАЛИЗ НА РАЗХОДНАТА ЕФЕКТИВНОСТ НА ПРОФИЛАКТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНИ ИНФЕКЦИИ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ СЛЕД АЛОГЕННА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ХЕМОПОЕТИЧНИ СТВОЛОВИ КЛЕТКИ

Тони Веков¹, Анна Гаврилова¹, Надя Велева¹, Живко Колев²

¹Факултет „Фармация“, МУ-Плевен,

²Факултет „Фармация“, МУ-Варна

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THE PREVENTION AND TREATMENT OF CYTOMEGALOVIRUS (CMV) INFECTIONS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION (HSCT) IN ADULTS

Toni Vekov¹, Anna Gavrilova¹, Nadia Veleva¹, Jivko Kolev²

¹Faculty of Pharmacy, MU-Pleven,

²Faculty of Pharmacy, MU-Varna

РЕЗЮМЕ

Целта на изследването е да се представи моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на алтернативните антивирусни терапии за профилактика и лечение на цитомегаловирус (CMV) – серопозитивни пациенти след алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (HSCT) и да се реализира косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Входящи данни в модела са измерените и оценени клинични крайни точки в рандомизираното многоцентрово клинично изпитване МК-8228-001. Моделирането на данните за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания е проведено чрез модел на Марков с 6 здравни и 1 абсорбиращо състояние. В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването, и са предвидени всички вероятности за преход от едно здравно състояние в друго. Входящите данни в модела са първичните и вторичните крайни точки в рандомизираното клинично изпитване МК-8228-001 – клинично значима CMV инфекция на седмица 12-а и 24-та, превантивна терапия за CMV вирусемия и крайни органи заболявания, свързани с CMV. Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна платец.

Заключението от проведените оценки е, че letermovir доминира valganciclovir с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за курс на лечение на CMV-серопозитивните пациенти след HSCT.

Ключови думи: анализ разход/ефективност, цитомегаловирус-серопозитивни пациенти, алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки, алтернативни антивирусни терапии

ABSTRACT

The aim of the study was to model the local data on the costs and health benefits of alternative antiviral therapies for the prevention and treatment of CMV seropositive patients after HSCT and to perform an indirect comparison based on meta-analysis. Input data in the model are the measured and evaluated clinical endpoints in the randomized multicentre clinical trial MK-8228-001. The modeling of the data for future health benefits and costs after the end of the clinical trials was conducted using a Markov model with 6 health conditions and 1 absorbent state. The model includes all possible health conditions reflecting the course of the disease and all the probabilities of transition from one health condition to another are envisaged. Input data in the model are the primary and secondary endpoints in the randomized clinical trial MK-8228-001 – clinically significant CMV infection at weeks 12 and 24, preemptive therapy for CMV viremia and CMV-related terminal organ diseases.

The time horizon of the model is lifelong. Costs and benefits are discounted at 5% per annum. The perspective chosen is the point of view of the third party payer. The conclusion of the evaluations is that letermovir dominates valganciclovir with improved therapeutic efficacy and lower cost of treatment for cytomegalovirus-seropositive patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: cost-effectiveness analysis, cytomegalovirus/seropositive patients/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, alternative antiviral therapies

ВЪВЕДЕНИЕ

Цитомегаловирусите (Cytomegalovirus, CMV) принадлежат към групата на херпесните вируси. Човекът се заразява еднократно и вирусът остава пожизнено в тялото му в неактивно състояние (1). Когато имунната система е потисната след алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), тогава CMV може да бъде реактивиран. Последствията от това могат да включват отхвърляне на трансплантата, намаляване на преживяемостта на присадката, предразположение към развитие на опортюнистични инфекции и малигнизации. В редица случаи CMV инфекцията може да бъде животозастрашаваща (2).

Ретроспективни серологични проучвания върху разпространението на CMV инфекцията в България показват обща инфекцираност на населението от 78,4% (3).

Данните от разпределението на пациентите по възраст дават основание за заключението, че серопревалентността е право пропорционална на възрастта и нараства постепенно с нейното повишаване.

HSCT е избор на лечение за редица онкохематологични заболявания, като левкемия, мултиплен миелом и някои видове лимфоми. При прилагане на алогенна трансплантация пациентът получава стволови клетки от донор. Алогенната трансплантация е свързана със значително повече рискове от автоложната трансплантация, затова се прилага в случаи, когато автоложната трансплантация не е препоръчителна. В световен мащаб около 40% от процедурите за трансплантация на хемопоеични стволови клетки са алогенни (4).

За профилактика и лечение на CMV инфекции при възрастни пациенти след HSCT в световната и българската клинична практика се използват антивирусни лекарствени продукти, които по различни

механизми на действие инхибират репликацията на CMV – ganciclovir (GAN), valganciclovir (VAL), letermovir (LET) (6,7,8).

В резултат на увеличаващите се възможности за терапевтичен избор е необходимо да бъдат оценени както сравнителната терапевтична ефикасност и безопасност на алтернативните антивирусни терапии, така и ефективността на разходите (9).

За целта е приложимо използването на икономическа оценка за здравните технологии за профилактика и лечение на CMV инфекции от типа разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA).

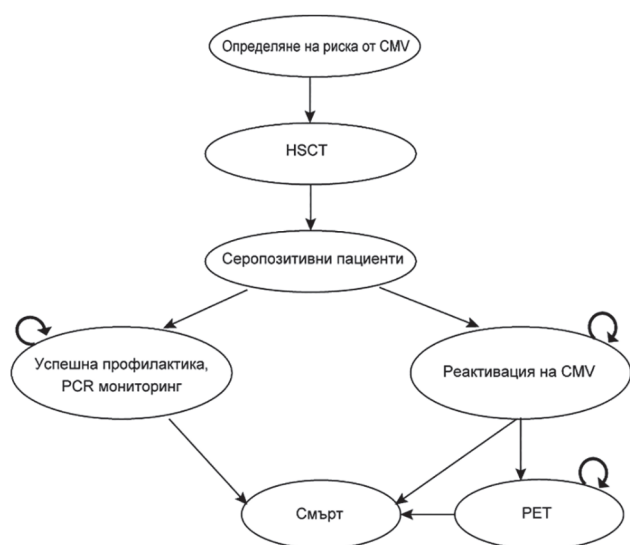
ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на алтернативните антивирусни терапии за профилактика и лечение на CMV-серопозитивни пациенти след HSCT и реализиране на косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Входящите данни в модела са измерените и оценени клинични крайни точки в рандомизираното многоцентрово клинично изпитване МК-8228-001.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Моделирането на данните за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания е проведено чрез модел на Марков с шест здравни и едно абсорбиращо състояние. Структурата на модела е представена на Фиг. 1.

В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването и са предвидени всички вероятности за преход от едно здравно състояние в друго. Входящите данни в модела са първичните и вторичните крайни точки в рандомизираното клинично изпитване МК-8228-001 (5) – клинично значима CMV инфекция на седмица 12-а и 24-та, PET за CMV вiremия и крайни органни заболявания, свързани с CMV.



Фиг. 1. Структура на модела

Използвани съкращения: **HSCT** – hematopoietic stem cell transplantation, **PCR** – polymerase chain reaction, **PET** – preemptive therapy, **CMV** – cytomegalovirus

Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна плавец. Основните елементи на анализа са представени в Табл. 1. Моделирането е извършено с

помощта на софтуерен продукт TreeAge Healthcare Software.

Проведен е анализ разход/ефективност и е изчислено инкрементално съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) на алтернативите за профилактика и лечение на CMV инфекции при възрастни пациенти след HSCT (10).

РЕЗУЛТАТИ

В анализа са включени CMV-серопозитивни пациенти, подлежащи на алогенна HSCT. Структурата на анализа включва моделиране на здравните ползи и разходи на LET в сравнение с PLA при целевата група пациенти.

Сравнителният анализ на данните за терапевтична ефикасност и безопасност, измерени като първични и вторични крайни точки в рандомизираното клинично изпитване, е представен в Табл. 2. Структурата и дизайнът на клиничното изпитване са представени в Табл. 3.

Поради аналогичния дизайн, целеви пациенти, терапевтични алтернативи и крайни точки в рандомизираните клинични изпитвания е възможно косвено сравнение на моделираните здравни ползи на алтернативните антивирусни терапии за профилак-

Табл. 1. Елементи на анализа

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителни алтернативи	GAN, VAL, LET
Анализ на перспективата	Перспектива на плацеца
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% годишно за ползите и разходите
Анализ на чувствителността	PSA

Използвани съкращения: **GAN** – ganciclovir; **VAL** – valganciclovir; **LET** – letermovir; **CEA** – cost-effectiveness analysis; **QALY** – quality-adjusted life years; **PSA** – probabilistic sensitivity analysis

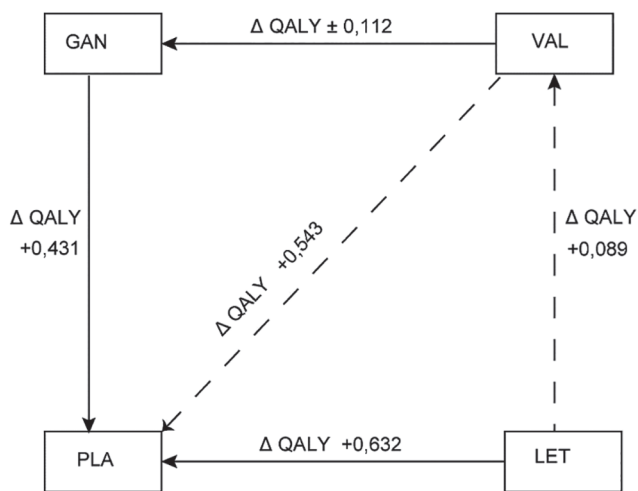
Табл. 2. Анализ на резултатите от клинично изпитване МК-8228-001

Параметър	LET, n = 325	PLA, n = 170
Клинично значима CMV инфекция на седмица 24, бр. (%)	122 (37,5)	103 (60,6)
Клинично значима CMV инфекция на седмица 12, бр. (%)	57 (17,5)	71 (41,8)
PET за CMV вiremия, бр. (%)	52 (16,0)	68 (40,0)
Крайни органи заболявания, свързани с CMV, бр. (%)	5 (1,5)	3 (1,8)
Отпаднали от клиничното изпитване, бр. (%)	56 (17,2)	27 (15,9)

Използвани съкращения: **CMV** – cytomegalovirus, **PET** – preemptive therapy, **LET** – letermovir; **PLA** – placebo

Табл. 3. Анализ на структурата и дизайна на клиничното изпитване МК-8228-001

Параметър	МК-8228-001
Цел на изследването	Изследване на ефикасност и безопасност на LET за превенция на клинично изявена CMV инфекция при възрастни серопозитивни пациенти, които са преминали HSCT
Фаза	III
Дизайн	Рандомизирано, паралелно, двойно заслепено, плацебо-контролирано, мултицентрово клинично изпитване
Целеви пациенти	CMV серопозитивни пациенти, преминали HSCT
Брой пациенти	570
Терапия	I гр.: LET; II гр.: PLA
Първична крайна точка	Клинично значима CMV инфекция на седмица 24
Вторична крайна точка	Крайни органни заболявания на седмица 24



Фиг. 2. Структура на мрежовия метаанализ

тика и лечение на CMV-серопозитивни пациенти след алогенна HSCT.

Моделираните здравни ползи в приложения модел на Марков са измерени като спечелени години живот с добро качество (quality-adjusted life years,

QALY) и са включени в косвено сравнение чрез мрежов метаанализ. Структурата му е представена на Фиг. 2.

В модела са включени разходите за алтернативните антивирусни терапии. Други болнични или извънболнични здравни разходи не са включвани, защото те са идентични за сравняваните терапии, поради което са пренебрегнати за нуждите на настоящия икономически анализ.

Използваният цикъл в модела е тримесечен, съобразен е с времето за терапевтичен отговор и наличните данни от рандомизираните клинични изпитвания.

Разходите за сравняваните алтернативни терапии са изчислени на база регистрирани дозови режими и цени към април 2019 г. Данните за разходите за терапевтичен курс са представени в Табл. 4.

Пълният икономически анализ от типа разход/ефективност изисква сравнителен анализ както на разходите, така и на терапевтичните ползи за пациентите, изразени в QALY.

Табл. 4. Разходи за антивирусни лекарствени терапии при пациенти след HSCT

Лекарствена терапия	Дозирание и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за терапевтичен курс, mg	Референтна цена, лв./mg	Стойност на разхода за терапевтичен курс, лв.
LET	480 mg/ден от ден 28 до ден 100 след HSCT	34 560	0,09042	3124,80
VAL	900 mg/ден от ден 10 до ден 100 след HSCT	81 000	0,04550	3685,50

Табл. 5. Δ QALY, Δ costs, ICER на алтернативните терапии за лечение на пациенти с CMV инфекция след HSCT

Терапевтични алтернативи	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
LET vs. VAL	+0,089	-560,70	LET доминира

Следователно общоприетият методологичен подход е резултатите от икономическия анализ да бъдат представени като инкрементално съотношение (ICER) на допълнителни разходи (Δ costs) и допълнителни здравни ползи (Δ QALY) на алтернативните здравни технологии за профилактика и лечение на възрастни CMV-сeropозитивни пациенти след алогенна HSCT (11).

Данните са представени в Табл. 5.

ОБСЪЖДАНЕ

LET доминира VAL с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за курс на лечение на CMV-сeropозитивни пациенти след алогенна HSCT.

При провеждане на детерминистичен анализ чувствителността с вариране на параметрите за разходи и ползи в доверителен интервал $\pm 20\%$ около средната стойност на всеки параметър, резултатите за инкременталното съотношение ICER не се изменят със статистически значими стойности по отношение на общоприетия праг за разходна ефектив-

Табл. 6. Основни параметри на икономически оценки на здравни технологии за лечение на CMV инфекции

Автор, година	Страна	Целева популация	Основни параметри	Алтернативни терапии	Δ QALY	Δ costs	ICER
J. Schellhout et al., 2018	САЩ	CMV, HSCT	Перспектива: здрава, плавец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,0% Моделиране: DAM Анализ на чувствителността: PSA	LET vs. PET	--	--	\$29 110/ QALY
F. Ciceri et al., 2018	Италия	CMV, HSCT	Перспектива: здрава, плавец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,0% Моделиране: DAM Анализ на чувствителността: PSA	LET vs. PLA	+0,432	+€13 500	€31 400/ QALY
NICE, 2018	Великобритания	CMV, HSCT	Перспектива: здрава, плавец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Моделиране: модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	LET vs. PLA	+0,46	+£ 5014	£10 904/ QALY
CADTH, 2018	Канада	CMV, HSCT	Перспектива: здрава, плавец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 1,5% Моделиране: модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	LET vs. PLA	--	--	\$27 990/ QALY

Използвани съкращения: **QALY** – quality-adjusted life years, **ICER** – incremental cost-effectiveness ratio, **CMV** – cytomegalovirus, **HSCT** – hematopoietic stem cell, **DAM** – decision-analytic model, **PSA** – probabilistic sensitivity analysis, **PET** – preemptive therapy, **LET** – letermovir, **PLA** – placebo

ност, представляващ трикратно увеличаване брутен вътрешен продукт на човек от населението в България за предходна година ($ICER \leq 3 \times БВП$).

Силните страни на използвания модел са, че входните данни са резултат от проведени многоцентрови рандомизирани клинични изпитвания. Допълнителни силни страни на анализа са използването на косвено сравнение чрез мрежов метаанализ на алтернативните антивирусни здравни технологии за превенция и лечение на CMV инфекции при възрастни пациенти след алогенна HSCT, 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.

Резултатите от настоящата оценка на антивирусните здравни технологии са валидирани чрез сравнителен анализ с резултатите от оценки на същите технологии, проведени в САЩ (12), Италия (13), Великобритания (14) и Канада (15).

Основните параметри от оценките на здравните технологии, проведени в други страни (целева популация, алтернативи, перспектива, разходи, времеви хоризонт, дисконтиране, моделиране, анализ на чувствителността) са представени в Табл. 6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Letermovir доминира valganciclovir с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за курс на лечение на цитомегаловирус-серопозитивни пациенти след алогенна трансплантация на хемопоеитични стволови клетки.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, Yamanishi K (Eds.). Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
2. Felffy H, Haddad GG. Hematopoietic stem cells: potential new applications for translational medicine. *J Stem Cells*. 2014, 9(3):163-97. doi: jsc.2014.9.3.163.
3. Демирева-Калчева, Ж. Серологични и молекулярно-генетични проучвания на цитомегаловирусната инфекция при рискови групи. Автореф., МУ – Варна, 2018.
4. Park B, Yoo KH, Kim C. Hematopoietic stem cell expansion and generation: the ways to make a breakthrough. *Blood Res*. 2015, Dec;50(4):194-203. doi: 10.5045/br.2015.50.4.194.
5. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF et al. Letermovir prophylaxis for Cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017, Dec 21;377(25):2433-2444. doi: 10.1056/NEJMoa1706640.
6. Chou S. Rapid in vitro evolution of human Cytomegalovirus UL56 mutations that confer Letermovir resistance. *Antimicrob*

Agents Chemother. 2015, Oct;59(10):6588-93. doi: 10.1128/AAC.01623-15.

7. Matthews T, Boehme R. Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir. *Rev Infect Dis*. 1988, Jul-Aug;10 Suppl 3:S490-4.
8. McIntosh M, Hauschild B, Miller V. Human cytomegalovirus and transplantation: drug development and regulatory issues. *J Virus Erad*. 2016, Jul 1;2(3):143-8.
9. Grigorov E, Vaseva V, Getov I. Applied pharmacoeconomics - methodology structuring and conducting of pharmacoeconomical studies. *Journal of International Scientific Publication: Economy & Business*. 2013, 7(1): 540-51. doi: 10.13140/2.1.4697.2487
10. Shtereva D. Types of methods of economic evaluations in the healthcare sector. *Journal of International Scientific Publication: Economy & Business*. 2010, 4(4):4-11.
11. Ramsey SD, Willke RJ, Glick H et al. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II – An ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2015, Mar;18(2):161-72. doi: 10.1016/j.jval.2015.02.001.
12. Schelfhout J, Jiang Y, Miles LS, et al. Cost effectiveness of Letermovir as Cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2018, 24(3), Suppl., S384.
13. Ciceri F, Restelli U, Croce D, et al. Cost utility analysis of the use of Letermovir for the prophylaxis of Cytomegalovirus in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant – two scenario analyses from Italy. *European Hematology Association, Abstract: PF702*, 2018.
14. Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant. *National Institute for Health and Care Excellence*. June 2018.
15. Silvins J, S. Alessi-Severini, A. Bayoumi et al. Letermovir (cytomegalovirus infection, prophylaxis). *CADTH Drug Reimbursement Recommendation*, June 2018.



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