АЛТЕРНАТИВНИ БИОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ТЕРАПИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПЛАКАТЕН ПСОРИАЗИС В БЪЛГАРИЯ – ИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Т. Веков[1] и С. Джамбазов[2]

[1]Факултет по фармация, Медицински университет – Плевен
[2]Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Плевен

Резюме. Целта на проучването е оценяване на допълнителните разходи, допълнителните здравни ползи и тяхното инкрементално съотношение (ICER) на биологични лекарствени терапии за лечение на плакатен псориазис в България чрез трансфериране и адаптиране на данните от 9 икономически оценки на здравни технологии, провеждани в други страни.

Ключови думи: *плакатен псориазис, биологични лекарствени продукти, оценки на здравни технологии, трансфериране и адаптиране на данни*

ALTERNATIVE BIOLOGIC DRUG THERAPIES FOR THE TREATMENT OF PLAQUE PSORIASIS IN BULGARIA – ECONOMICAL ANALYSIS AND EVALUATION OF THE TECHNOLOGIES FOR HEALTH

T. Vekov[1] and S. Dzhambazov[2]

[1]Pharmacy Faculty, Medical University – Pleven
[2]Faculty for Public Health, Medical University – Pleven

Summary. The aim of the study is to evaluate the additional costs, additional health benefits, and their incremental cost-effectiveness ratio in terms of the biologic drug therapies for the treatment of plaque psoriasis in Bulgaria by means of transfer and adaptation of the data of nine economic evaluations of the health technologies in other countries.

Key words: *plaque psoriasis, biologic drug therapies, evaluations of the health technologies, transfer and adaptation of the data*

Въведение

Плакатният псориазис (ПП) е генетично заболяване, което се активира от фактори на околната среда [1]. ПП засяга между 2 и 4% от населението. Скоростта на развитие на заболяването варира в зависимост от възрастта, пола, региона, етническата принадлежност и комбинация от екологични и генетични фактори, които се счита, че са отговорни за различията в прогресирането на ПП [2].

Заболяването може да възникне във всяка възрастова група, въпреки че най-често се появява на възраст между 15 и 25 год. ПП засяга еднакво и двата пола.

Систематичен преглед на глобалните епидемиологични данни за разпространението и заболяемостта от псориазис показва, че разпространението при деца варира от 0% (Тайван) до 2,1% (Италия), а при възрастни – от 0,91% (САЩ) до 8,5% (Норвегия). В България заболяемостта от ПП е приблизително 2% от населението (~ 140 000 пациенти).

Първа терапевтична линия за лечение на ПП обикновено включва системна небиологична терапия, предимно с PUVA, methotrexate, cyclosporine, acitretine.

Системните биологични терапии за лечение на ПП обикновено се препоръчват и използват като втора терапевтична линия при пациенти, които регистрират терапевтичен неуспех по някаква причина след лечение с небиологични системни терапии.

В България разрешените за употреба биологични лекарствени продукти за лечение на ПП включват: etanercept (ETA), infliximab (INF), ustekinumab (UST), adalimumab (ADA) и secukinumab (SEC).

Цел на проучването

Оценяване на допълнителните разходи (Δ cost), допълнителните здравни ползи (Δ QALY) и тяхното инкрементално съотношение (ICER) на алтернативните биологични лекарствени терапии за лечение на ПП в България чрез трансфериране и адаптиране на данните от икономически оценки на здравни технологии, провеждани в други страни.

Целта е създаване на фармакотерапевтични насоки за лечение на ПП, базирани както на клинични данни за терапевтична ефикасност и безопасност, така и на икономически данни за сравнителна разходна ефективност на възможните терапевтични алтернативи.

Материал и методи

Реализиран е систематичен преглед на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на ПП. Използвани са следните бази данни: MEDLINE, EMBASE, Web of science, Cochrane Library. Литературното търсене обхваща периода януари 2006-декември 2015. Критериите за включване на данни от публикуваните изследвания са:

– Оценката на здравната технология да представлява пълен икономически анализ от типа разход/ефективност (CEA), разход/полезност (CUA) или разход/полза (CBA).

– Резултатите от оценките да са представени като допълнителни разходи, допълнителни ползи и тяхното инкрементално съотношение. Преимуществено са включени оценки, в които здравните ползи са представени като крайни здравни резултати (QALY), а не като сурогатни резултати (терапевтични отговори PASI 75/90/100 и IGA mod 2011-0/1).

– Качеството на докладваните резултати съответства на общоприетите стандарти (CHEERS) [3].

Данните за здравните ползи, изразени като допълнителни QALY (Δ QALY), са директно трансферирани от други страни. Данните за разхода за лекарствени терапии са базирани на локалните референтни цени в България, достъпни в Позитивен лекарствен списък към юли 2016 [4].

Резултати

Селекцията на публикуваните данни за разходна ефективност на биологичните терапии за ПП определи 9 оценки на здравни технологии, които са включени в настоящия анализ. Основните данни са представени в табл. 1.

Създаването на фармакотерапевтични препоръки с цел оптимизиране на терапевтичната ефикасност и разходната ефективност на биологичните системни терапии за лечение на ПП в България изисква актуализиране и адаптиране на данните от оценките на здравните технологии към локалната среда. За целта средните резултати за терапевтична ефикасност, изразена като спечелени QALY, се трансферират директно от разгледаните 9 икономически изследвания, а допълнителните разходи за съответната лекарствена терапия се изчисляват на база референтни цени към юли 2016. Резултатите за ICER, Δ QALY и Δ costs са представени в табл. 2. Актуалните данни за ICER в България са представени в табл. 3.

Таблица 1. Детайли от анализирани оценки на здравни технологии

№	Автор, година	Страна	Основни данни	Пациенти	Терапевтични алтернативи
1.	A. Lee et al., 2015 [5]	Канада	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: 10 год. Моделиране: модел на Марков Дисконтиране: 5% Анализ на чувствителността: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC	SEC vs. SoC
2.	A. D'Ausilio et al., 2015 [6]	Италия	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: 10 год. Моделиране: модел на Марков Дисконтиране: 3% Анализ на чувствителността: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC	SEC vs. SoC SEC vs. UST 90 mg SEC vs. UST 45 mg SEC vs. ADA SEC vs. ETA SEC vs. INF
3.	J. Klimes et al., 2015 [7]	Чехия	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: 10 год. Моделиране: модел на Марков Дисконтиране: 3% Анализ на чувствителността: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC	SEC vs. UST
4.	J. Ruano et al., 2013 [8]	Испания	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: 10 год. Моделиране: модел на Марков Дисконтиране: 5% Анализ на чувствителността: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC	ETA vs. ADA
5.	C. Knight et al., 2012 [9]	Швеция	Перспектива: обществена Времеви хоризонт: 10 год. Моделиране: модел на Марков Дисконтиране: 5% Анализ на чувствителността: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC	ADA vs. ETA

Продължение на табл. 1

6.	E. Spandonaro et al., 2014 [10]	Италия	Перспектива: обществена Времеви хоризонт: 10 год. Моделиране: модел на Марков Дисконтиране: NR Анализ на чувствителността: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC	ETA vs. SoC ADA vs. SoC INF vs. SoC
7.	B. Riveros et al., 2014 [11]	Бразилия	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: 10 год. Моделиране: модел на Марков Дисконтиране: 5% Анализ на чувствителността: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC	INF vs. ADA UST vs. ADA ETA vs. ADA
8.	X. Caporis et al., 2007 [12]	Великобритания	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: 10 год. Моделиране: модел на Марков Дисконтиране: 5% Анализ на чувствителността: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC	ETA vs. SoC INF vs. SoC
9.	E. Pan et al., 2011 [12]	Канада	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: 10 год. Моделиране: модел на Марков Дисконтиране: 5% Анализ на чувствителността: PSA	Възрастни пациенти с ПП след неуспех със SoC	UST vs. ETA

Използвани съкращения: SoC – standard of care, SEC – secukinumab, UST – ustekinumab, ETA – etanercept, INF – infliximab, ADA – adalimumab, ПП – плакатен псориазис

Таблица 2. ICER, Δ QALY и Δ costs на биологичните лекарствени терапии за лечение на ПП

№	Лекарствени алтернативи	Δ QALY	Δ costs	ICER	ICER €/QALY
1.	SEC vs. SoC	+0,675	+$58 974	$87 368/QALY	€55 915/QALY
2.	SEC vs. SoC	+0,820	+€34 265	€41 947/QALY	€41 947/QALY
	SEC vs. UST 90 mg	+0,350	+€469	€1322/QALY	€1322/QALY
	SEC vs. UST 45 mg	+0,350	+€285	€811/QALY	€811/QALY
	SEC vs. INF	+0,300	-€14 784	SEC доминира	SEC доминира
	SEC vs. ADA	+0,450	+€10 396	€22 501/QALY	€22 501/QALY
	SEC vs. ETA	+0,420	+€10 984	€26 081/QALY	€26 081/QALY
3.	SEC vs. UST	+0,050	-€90	SEC доминира	SEC доминира
4.	ETA vs. ADA	-	-€562	ETA и ADA имат аналогично ICER	ETA и ADA имат аналогично ICER
5.	ADA vs. ETA	+0,180	+€29 667	€164 816/QALY	€164 816/QALY
6.	ETA vs. SoC	+0,469	+€12 129	€25 840/QALY	€25 840/QALY
	ADA vs. SoC	+0,424	+€12 425	€29 285/QALY	€29 285/QALY
	INF vs. SoC	+0,416	+€22 252	€53 525/QALY	€53 525/QALY
7.	INF vs. ADA	-0,337	+€10 391	ADA доминира	ADA доминира
	UST vs. ADA	+0,0664	+$11 240	$169 277/QALY	€152 350/QALY
	ETA vs. ADA	-0,0141	+$52 256	ADA доминира	ADA доминира
8.	ETA vs. SoC	+0,088	+£1902	£21 250/QALY	€27 540/QALY
	INF vs. SoC	+0,072	+£1562	£28 353/QALY	€36 745/QALY
9.	UST vs. ETA	+0,420	-$ 2718	UST доминира	UST доминира

Използвани съкращения: SoC – standard of care, SEC – secukinumab, UST – ustekinumab, ETA – etanercept, INF – infliximab, ADA – adalimumab, ICER – incremental cost-effectiveness ratio, QALY – quality-adjusted life years

Таблица 3. Разходна ефективност на системните биологични терапии за лечение на ПП в България (юли 2016)

Терапевтична алтернатива	Δ QALY – медиана	Δ costs за година, лв.	ICER лв./QALY	ICER €/QALY
SEC vs. UST	+0,20	-6342	SEC доминира	SEC доминира
SEC vs. INF	+0,30	+1114	3713	1898
SEC vs. ADA	+0,45	+2546	5657	2892
SEC vs. ETA	+0,42	+7504	17 866	9135
UST vs. ADA	+0,07	+8889	126 985	64 927
UST vs. ETA	+0,42	+13 846	32 967	16 855
ADA vs. ETA	+0,18	+4957	27 539	14 080
INF vs. ADA	-0,38	-1433	ADA доминира	ADA доминира

Използвани съкращения: SoC – standard of care, SEC – secukinumab, UST – ustekinumab, ETA – etanercept, INF – infliximab, ADA – adalimumab

Обсъждане

Като обобщение на анализираните фармакоикономически оценки може да се заключи, че SEC е разходно ефективна терапия в Англия (vs. UST, ETA), в Италия (vs. SoC, UST, ADA, ETA и доминира INF), в Шотландия (vs. SoC), в Швеция (vs. UST) и в Чехия (SEC доминира UST). Данните от проведените оценки в Канада и Ирландия са противоречиви на изброените, като SEC не е разходно ефективен спрямо SoC в Канада и спрямо UST, ADA, ETA в Ирландия.

Констатираното противоречие на икономическите данни в различните страни е очаквано, защото върху тях оказват влияние редица локални фактори – структура на финансиране на здравната система, локални цени, различия в терапевтичната практика, различия в стимулите на здравните професионалисти и др.

Адаптираните икономически резултати в България показват, че SEC е разходно ефективна терапия в сравнение с всички други биологични лекарствени алтернативи за лечение на ПП – SEC доминира UST, SEC vs. INF (ICER 3173 лв./QALY), SEC vs. ADA, (ICER 5657 лв./QALY), SEC vs. ETA (ICER 17 866 лв./QALY) при ценови праг трикратно увеличения брутен вътрешен продукт на човек от населението в България.

UST не е разходно ефективна терапия спрямо SEC, ETA и ADA. От групата на iTNF ADA доминира INF и е разходно ефективна терапия спрямо ETA.

Заключение

Анализът и оценката на алтернативните биологични лекарствени терапии за лечение на ПП в България достигат до извода, че SEC може да бъде препоръчан като първи избор за трета линия терапия при възрастни пациенти с умерено тежък до тежък ПП (PASI $\geq$ 12, IGA mod 2011 – 3/4, BSA $\geq$ 10%), след неуспех с локална терапия, фототерапия и конвенционална системна терапия (cyclosporine, methotrexate, acitretin).

Библиография

1. M e n t e r , A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2008 May;58(5):826-50.
2. P a r i s i , R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol. 2013 Feb;133(2):377-85.
3. H u s e r e a u , D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. BMC Med. 2013; 25(11):80-90.
4. П о з и т и в е н лекарствен списък, юли 2016, www.ncpr.bg
5. L e e , A, Gregory V**,** Gu Q, Becker DL, Barbeau M. Cost-effectiveness of secukinumab compared to current treatments for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in Canada. ISPOR 20th Annual International Meeting, Philadelphia, PA, USA May, 2015
6. D ' A u s i l i o , A, Aiello A, Graham C, et al. A cost-effectiveness analysis of secukinumab 300 mg vs current therapies for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in Italy. ISPOR 18th annual European congress 2015 7-11 November 2015 Milan, Italy.
7. K l i m e s , J, Mollon P, Graham C et al. Cost-effectiveness analysis of secukinumab compared to ustekinumab In the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in the Czech Republic. Value Health. 2015 Nov;18(7):A424.
8. R u a n o , J, Isla-Tejera B, Jiménez-Puya R, et al. Long-term cost-effectiveness analysis of etanercept and adalimumab for plaque psoriasis not associated with arthritis. Dermatol Ther (Heidelb). 2013 Dec;3(2):131-42.
9. K n i g h t , C, Mauskopf J, Ekelund M, et al. Cost-effectiveness of treatment with etanercept for psoriasis in Sweden. Eur J Health Econ. 2012 Apr;13(2):145-56.

10. S p a n d o n a r o , F, Ayala F, Berardesca E, et al. The cost effectiveness of biologic therapy for the treatment of chronic plaque psoriasis in real practice settings in Italy. BioDrugs. 2014 Jun; 28(3):285-95.
11. R i v e r o s , BS, Ziegelmann PK, Correr CJ. Cost-effectiveness of biologic agents in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A Brazilian Public Health Service Perspective. Value in Health Regional Issues, 32(5), 2014, 65-72.
12. C a p o r i s , X. Cost-Effectiveness of Biologics in Heaalth economic paper, abst. 993060, 2007.
13. P a n , F, Brazier NC, Shear NH et al. Cost utility analysis based on a head-to-head Phase 3 trial comparing ustekinumab and etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a Canadian perspective. Value Health. 2011 Jul-Aug;14(5):652-6.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Проф. Тони Веков
Факултет по фармация
Медицински университет
ул. „Св. Кл. Охридски“ 1
5800 Плевен