

## АНАЛИЗ РАЗХОД/ЕФЕКТИВНОСТ НА ALEMTUZUMAB ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА В БЪЛГАРИЯ, 2016 Г.

**Т. Веков<sup>1</sup> и С. Джамбазов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Факултет по фармация, МУ – Плевен

<sup>2</sup>Факултет по обществено здраве, МУ – Плевен

**Резюме.** Целта на настоящия материал е, след оценяване на допълнителните разходи ( $\Delta$  costs), допълнителните здравни ползи ( $\Delta$  QALY) и тяхното инкрементално съотношение (ICER) на alemtuzumab за лечение на пристъпно-ремитентната множествена склероза в България, да се предложат фармакотерапевтични насоки за лечение, базирани както на клинични данни за терапевтична ефикасност, така и на икономически данни за сравнителна разходна ефективност на възможните терапевтични алтернативи. Анализираните данни за терапевтична ефикасност, безопасност и фармакоикономически показатели налагат извода, че alemtuzumab може да бъде препоръчан и като първи, и за втори терапевтичен избор при лечение на пациенти с активно заболяване пристъпно-ремитентна множествена склероза.

**Ключови думи:** *пристъпно-ремитентна множествена склероза/терапевтични алтернативи, alemtuzumab/безопасност и фармакоикономически показатели*

## COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF ALEMTUZUMAB FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS IN BULGARIA, 2016

**T. Vekov<sup>1</sup> and S. Dzhambazov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

<sup>2</sup>Faculty of Public Health, Medical University – Pleven

**Summary.** The aim of the study is to offer pharmacotherapeutic guidelines for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) based on clinical data, therapeutic efficacy, and economic data for comparative cost-effectiveness of possible therapeutic alternatives. Evaluated were the additional costs ( $\Delta$  costs), additional health benefits ( $\Delta$  QALY), and their incremental ratio (ICER) of alemtuzumab for the treatment of RRMS in Bulgaria. Data analysis of the therapeutic effectiveness, safety, and pharmacoeconomic indicators suggested that alemtuzumab could be recommended both a first and second therapeutic choice in the treatment of patients with active RRMS disease.

**Key words:** *relapsing-remitting multiple sclerosis/therapeutic alternatives, alemtuzumab/safety and pharmacoeconomic indicators*

## Въведение

Множествената склероза (МС) е автоимунно заболяване с генетично предразположение, което в комбинация с някои фактори на околната среда довежда до каскада от имунни отговори и нарушаване на кръвно-мозъчната бариера. В резултат на това настъпва възпалителна демиелинизация на бялото мозъчно вещество в централната нервна система (ЦНС) с участието предимно на Т-лимфоцитите и макрофагите. Нарушава се провеждането на импулсите в ЦНС, което води до клинична изява на неврологичен дефицит [1]. Различават се четири форми на МС според времевия профил на заболяването:

1) Пристъпно-ремитентната множествена склероза (ПРМС) е най-честата клинична форма при около 85% от пациентите в България. Характеризира се с ясни пристъпи от неврологични симптоми, които регистрират бавно обратно развитие (пълно или частично) за няколко седмици. Следващите пристъпи настъпват през неопределени интервали от време. При 62% от болните се установява степен на инвалидизация EDSS  $\leq$  5;

2) При вторично прогресираща множествена склероза (ВПМС) се наблюдава постепенна акумулация на невъзвратима инвалидизация със или без отделни пристъпи, малки ремисии или платата. След 6 до 10 години от началото на заболяването приблизително 70% от болните с ПРМС преминават към ВПМС;

3) Първично прогресираща множествена склероза (ППМС) се установява при малка част от пациентите (~ 10%). При нея симптомите се влошават постепенно и бавно от началото на заболяването, като дефицитът постепенно се увеличава без ясно различими пристъпи или ремисии, независимо че могат да се наблюдават платата и временни минимални подобрения. ППМС е свързана с по-ранно развитие на тежка инвалидност в сравнение с ПРМС, по-малко лезии и преобладаване на дегенеративните пред възпалителни промени;

4) Прогресиращо ремитентна форма (ПрРМС) се среща само при 5% от пациентите и се характеризира с комбиниране на пристъпи и прогресиране още в ранните периоди на заболяването. За разлика от ППМС, при ПрРМС се наблюдават ясно изразени остри пристъпи със или без пълно възстановяване [3].

МС показва географски и расови различия в своето разпространение по света. Заболяемостта е по-честа в северните геог-

рафски зони и сред бялата раса. Болестността в България е 44,5/100 000 население, а заболяемостта е 1,03/100 000 население. Тези показатели са подобни на болестността в съседните страни и във високорисковите средноевропейски географски зони. Заболяването засяга предимно млади хора, като най-голям е броят на болните между 30-34-годишна възраст. Средната възраст на пациентите с МС е 44 години.

При от 3 до 10% от случаите на МС заболяването се диагностицира в детско-юношеска възраст. Предразположението на женския пол към заболяването е двойно по-голямо. Заболяването е хронично, с продължителност между 10 и 15 години. Средната обща преживяемост на пациентите е 13 години и силно зависи от клиничната форма на МС [2].

В съвременната клинична практика за лечение на ПРМС се използват предимно целеви биологични терапии, включващи interferon beta-1a (IFN beta-1a), interferon beta-1b (IFN-beta-1b), glatiramer acetate (GLA), fingolimod (FIN), natalizumab (NAT) и alemtuzumab (ALE). Всички изброени лекарствени продукти се използват в българската клинична практика и се реимбурсират от обществения здравноосигурителен фонд (НЗОК).

### **Цел на проучването**

Оценяване на допълнителните разходи ( $\Delta$  costs), допълнителните здравни ползи ( $\Delta$  QALY) и тяхното инкрементално съотношение (ICER) на alemtuzumab за лечение на ПРМС в България. Целта е създаване на фармакотерапевтични насоки за лечение на ПРМС, базирани както на клинични данни за терапевтична ефикасност, 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 здравната технология ALE за лечение на ПРМС, провеждани в други страни. Използвани са следните бази данни: MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library. Литературното търсене обхваща 2012-2016 г. В анализа са включени оценки, които представляват пълен икономически анализ от типа разход/ефективност (CEA) или разход/ползност (CUA), в които ползите са представени като крайни здравни резултати, изразени като спечелени години живот, съобразени с качеството на живота

(QALY). Данните за здравните ползи ( $\Delta$  QALY) са директно трансферирани за нуждите на икономическата оценка в България. Данните за разходите за лекарствени терапии са базирани на локалните референтни цени в България, достъпни в Позитивен лекарствен списък (ПЛС) към август 2016 г.

## Резултати

Селекцията на публикуваните данни от оценки на здравната технология ALE за лечение на ПРМС определи четири публикации, които са включени в настоящия анализ. Данните са представени в табл. 1.

Разходите за годишен терапевтичен курс за лечение на ПРМС в България с различни терапевтични алтернативи, изчислени спрямо референтната цена в ПЛС към август 2016 г., са представени в табл. 2.

Данните за изчислените инкрементални съотношения (ICER) на допълнителните разходи ( $\Delta$  costs) и допълнителните здравни ползи ( $\Delta$  QALY) са представени в табл. 3.

**Таблица 1. Детайли от публикувани оценки на здравната технология ALE за лечение на ПРМС в други страни**

№	Автор, година	Страна	Алтернативи	Основни параметри	Резултати
1	C. Kohn et al., 2013 [6]	САЩ	ALE vs. IFN beta-1a	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Моделиране: модел на Марков Времеви хоризонт: 20 години Анализ на чувствителността: PSA	$\Delta$ QALY +0,23; $\Delta$ cost + \$ 10 080; ICER \$ 43 826/QALY
2	K. Cooper et al., 2013 [7]	Англия	ALE vs. IFN beta-1a; ALE vs. IFN beta-1b; ALE vs. GLA; ALE vs. FIN; ALE vs. NAT	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Моделиране: модел на Марков Времеви хоризонт: 50 години Анализ на чувствителността: PSA	ALE vs. IFN beta-1a: ICER £ 8440/QALY; ALE vs. IFN beta-1b: ALE доминира; ALE vs. GLA: ICER £ 8923/QALY; ALE vs. FIN: ALE доминира; ALE vs. NAT: ALE доминира

3	NICE, 2014 [8]	Англия	ALE vs. IFN beta-1a	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Моделиране: модел на Марков Времеви хоризонт: до живот Анализ на чувствителността: PSA	Δ QALY +1,18; Δ cost + £ 9993; ICER £ 8469/QALY
4	NCPE, 2014 [9]	Ирландия	ALE vs. BSC	Перспектива: обществена Разходи: преки и косвени Моделиране: модел на Марков Времеви хоризонт: 50 години Анализ на чувствителността: PSA	Δ QALY +2,54; Δ cost + € 10 568; ICER € 4166/QALY

Използвани съкращения: **ALE** – alemtuzumab, **IFN** – interferon, **GLA** – glatiramer acetate, **NAT** – natalizumab, **FIN** – fingolimod, **QALY** – quality adjusted life year, **ICER** – incremental cost-effectiveness ratio, **BSC** – best supportive care

**Таблица 2. Стойност на разходите за едногодишна терапия на пациенти с ПРМС в България, август 2016 г.**

Терапевтична алтернатива	Дозов режим	Количество лекарствено вещество за годишен терапевтичен курс	Референтна цена за единица лекарствено вещество лв./mg (μg)	Средна цена за годишна лекарствена терапия, лв.
ALE, Lemtrada	Година 1 – 5 x 12 mg Година 2 – 3 x 12 mg	16	1364,27	21 828,32
IFN beta-1a, Rebif	44 μg три пъти седмично след титриране през месец 1	6520,80	2,8487	18 575,80
IFN beta-1a, Avonex	30 μg веднъж седмично след титриране през месец 1	1395	12,5342	17 485,21
IFN beta-1b, Betaferon	250 mg през ден след титриране през месец 1	44 125	0,31738	14 004,39
GLA, Copaxone	20 mg веднъж дневно	7300	3,2112	23 441,76
FIN, Gylenia	0,5 mg веднъж дневно	182,5	244,8693	44 688,65
NAT, Tysabri	300 mg веднъж месечно	3900	9,9033	38 662,87

Използвани съкращения: **ALE** – alemtuzumab, **IFN** – interferon, **GLA** – glatiramer acetate, **FIN** – fingolimod, **NAT** – natalizumab

**Таблица 3. Данни за разходна ефективност на ALE за лечение на пациенти с ПРМС в България, 2016 г.**

Терапевтични алтернативи	$\Delta$ cost, лв.	$\Delta$ QALY	ICER лв./QALY
ALE vs. IFN beta-1a (Lemtrada vs. Rebif)	+ 3252,52	+ 0,4158	7822,32
ALE vs. IFN beta-1a (Lemtrada vs. Avonex)	+ 4343,11	+ 0,5485	7918,16
ALE vs. IFN beta-1b (Lemtrada vs. Betaferon)	+ 7823,93	+ 0,8995	8698,09
ALE vs. GLA (Lemtrada vs. Capaxone)	-1613,44	+ 0,5186	ALE доминира GLA
ALE vs. FIN (Lemtrada vs. Gyleneia)	-22 860,33	+ 0,2699	ALE доминира FIN
ALE vs. NAT (Lemtrada vs. Tysabri)	-16 794,55	+ 0,0505	ALE доминира NAT

Използвани съкращения: **ALE** – alemtuzumab, **IFN** – interferon, **NAT** – natalizumab, **FIN** – fingolimod, **GLA** – glatiramer acetate

### Обсъждане

Изводите от анализа на С. Kohn et al. (2013) са, че ALE е разходно ефективна терапия в сравнение с IFN beta-1a за лечение на пациенти с ПРМС в САЩ (ICER \$ 43 826/QALY). Реализираната оценка на ALE от екипа на К. Cooper et al. (2013) в Англия достига до аналогични изводи. ALE е разходно ефективна терапия в сравнение с IFN beta-1a (ICER £ 8440/QALY), в сравнение с GLA (ICER £ 8926/QALY) и доминира IFN beta-1b, FIN и NAT. Оценката на NICE през 2014 г. потвърждава тези изводи, като установява, че ALE превъзхожда IFN beta-1b, FIN и NAT, напълно доминира IFN-beta-1a и е разходно ефективна терапия в сравнение с GLA (ICER £ 7017/QALY). NCPE (2014 г.) също оценява здравната технология ALE и установява, че моделираните доживотни здравни разходи и ползи в групата пациенти, лекувани с ALE, възлизат на € 366 657 и QALY 6,87, докато разходите с алтернативни терапии възлизат на € 356 089, а здравните ползи – на QALY 4,33.

Следователно инкременталните разходи и ползи за лечение с ALE са  $\Delta$  costs € 10 568 и  $\Delta$  QALY 2,54, като коефициентът за разходна ефективност е ICER € 4166/QALY. Изводите са, че ALE е разходно ефективна терапия в сравнение с всички алтернативни – IFN beta-1a, IFN beta-1b, GLA, NAT, FIN.

Резултатите от проведената оценка на здравната технология ALE за лечение на пациенти с ПРМС в България са в съответствие с резултатите от публикуваните подобни икономически ана-

лизи в други страни. ALE е разходно ефективна терапия в сравнение с IFN beta-1a (Rebif) – ICER 7822 лв./QALY, в сравнение с IFN beta-1a (Avonex) – ICER 7918 лв./QALY, в сравнение с IFN beta-1b (Betaferon) – ICER 8698 лв./QALY. ALE доминира GLA, FIN, NAT.

### **Заключение**


ALE е разходно ефективна терапия за лечение на ПРМС в България спрямо IFN beta-1a (ICER 7822 лв. – 7918 лв./QALY), IFN beta-1b (ICER 8698 лв./QALY) и доминира терапевтичните алтернативи GLA, FIN, NAT.

Анализираните данни за терапевтична ефикасност, безопасност и фармакоикономически показатели налагат извода, че ALE може да бъде препоръчан както за първи, така и за втори терапевтичен избор при лечение на пациенти с активно заболяване ПРМС.

### **Библиография**

1. Nakahara, J., M. Maeda, S. Aiso et N. Suzuki. Current concepts in multiple sclerosis: autoimmunity versus oligodendroglipathy. – Clin. Rev. Allergy Immunol., 2012 Feb, 42 (1): 26-34.
2. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. – Lancet, 2015 Aug 22, 386 (9995): 743-800.
3. Milo, R. et E. Kahana. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. – Autoimmun. Rev., 2010 Mar, 9 (5): A387-94.
4. Kurtzke, JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). – Neurology, 1983 Nov, 33 (11): 1444-1452.
5. Национален консенсус за диагноза и лечение на множествена склероза, под ред. на acad. д-р И. Милев. Двигателни нарушения, 2012, 9 (2), 6-40.
6. Kohn, C., V. Costales, C. Coleman et al. Cost-effectiveness of alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis. CMSC, 5th cooperative meeting, Orlando, USA, may 29–june 1, 2013.
7. Cooper, K. et al. Alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Evidence Review Group Report commissioned by the NIHR HTA Pro-

- gramme on behalf of NICE, 24 Sept. 2013. available at: [http://www.nets.nihr.ac.uk/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/109725/ERGReport-12-83-01.pdf](http://www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0006/109725/ERGReport-12-83-01.pdf)
8. Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance, Published: 28 May 2014. available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta312>
  9. Cost-effectiveness of alemtuzumab (Lemtrada®) for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis with active disease defined by clinical or imaging features. National Centre for Pharmacoeconomics, June 2014. available at: <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2014/07/NCPE-Summary21.pdf>
  10. Diaz, RA. et al. Alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis. – Lancet Neurol., 2014 Sep, 13 (9):869-870.

 *Адрес за кореспонденция:*  
Проф. Тони Веков  
Факултет по фармация  
Медицински университет  
ул. „Св. Кл. Охридски“ 1  
5800 Плевен  
e-mail: [t.vekov.mu.pleven@abv.bg](mailto:t.vekov.mu.pleven@abv.bg)