



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.2.011>



Акулёнок А.В., Лескова Н.Ю.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Фармакоэкономический анализ 6-месячного режима лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста, редактирование – Акулёнок А.В.; концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста – Лескова Н.Ю.

Финансирование: исследование проводилось при финансовой поддержке ООО «Ника Фармацевтика», Республика Беларусь.

Подана: 29.10.2023

Принята: 30.01.2024

Контакты: natasha.lesckova@yandex.ru

Резюме

Введение. Актуальность проблемы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ЛУ-ТБ) обусловлена высокой заболеваемостью, смертностью, неудовлетворительными результатами лечения этой формы заболевания и негативным влиянием на общую эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в мире. Появление новых противотуберкулезных лекарственных препаратов изменило подход к лечению ЛУ-ТБ, повысив эффективность и сократив продолжительность терапии туберкулеза.

Цель. Оценка клинико-экономической эффективности применения схем «бедаквилин, претоманид, линезолид ± моксифлоксацин» у взрослых пациентов с легочным туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя с позиции системы здравоохранения Республики Беларусь.

Материалы и методы. Для выполнения анализа «затраты – полезность» создана когортная модель Маркова, для сравнения выбраны стандартные схемы противотуберкулезной химиотерапии в коротком и длинном режимах. Мерой эффективности для каждого состояния пациента были DALY (Disability-adjusted life years).

Результаты. Определено, что исследуемые схемы, включающие режимы «бедаквилин, претоманид, линезолид ± моксифлоксацин», являются наименее дорогостоящими в сравнении со стандартными режимами. Режим «бедаквилин, претоманид, линезолид» дополнительно предотвратит 1,2 DALYs на человека, режим «бедаквилин, претоманид, линезолид, моксифлоксацин» – 2,7 DALYs на человека.

Заключение. Применение 6-месячных режимов «бедаквилин, претоманид, линезолид ± моксифлоксацин» при лечении лекарственно-устойчивого легочного туберкулеза у взрослых является фармакоэкономически приемлемой технологией в сравнении с более длительными режимами стандартной химиотерапии. Экономическое преимущество режимов «бедаквилин, претоманид, линезолид ± моксифлоксацин» сохраняется в течение 5 лет наряду с дополнительным предотвращением DALY.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, фармакоэкономический анализ, противотуберкулезные лекарственные препараты

Akulenok A., Leskova N.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Pharmacoeconomic Analysis of a 6-Month Treatment Regimen for Patients with Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Akulenok A. participated in developing the study concept and design, collecting and processing information, analyzing data, and writing and editing the article; Leskova N. participated in developing the study concept and design, analyzing data, and writing the article.

Gratitude: The study was conducted with the financial support of Nika Pharmaceuticals LLC, Republic of Belarus.

Submitted: 29.10.2023

Accepted: 30.01.2024

Contacts: natasha.leskova@yandex.ru

Abstract

Introduction. The relevance of the problem of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is due to the high morbidity, mortality, unsatisfactory results of treatment of this form of the disease and the negative impact on the overall epidemiological situation of tuberculosis in the world. The appearance of new antitubercular drugs has changed the approach to the treatment of MDR-TB, increasing the effectiveness and reducing the duration of therapy.

Purpose. Assessment of the clinical and economic effectiveness of the use of the "bedaquiline, pretomanid, linezolid ± moxifloxacin" regimens in adult patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis from the perspective of the healthcare system of the Republic of Belarus.

Materials and methods. To perform a cost-utility analysis, a Markov cohort model was created; standard antitubercular chemotherapy regimens in short and long regimens were selected for comparison. The measure of effectiveness for each patient condition was DALYs (Disability-adjusted life years).

Results. It was determined that the studied regimens, including the "bedaquiline, pretomanid, linezolid ± moxifloxacin" regimens, are the least expensive in comparison with the standard regimens. The "bedaquiline, pretomanid, linezolid" regimen would prevent an additional 1.2 DALYs per person; the "bedaquiline, pretomanid, linezolid, moxifloxacin" regimen would prevent 2.7 DALYs per person.

Conclusion. The use of 6-month regimens of "bedaquiline, pretomanid, linezolid ± moxifloxacin" in the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis in adults is a pharmacoeconomically acceptable technology in comparison with longer regimens of standard chemotherapy. The cost benefit of appearance regimens persists for 5 years with additional DALYs averted.

Keywords: multidrug-resistant tuberculosis, pharmacoeconomic analysis, antitubercular drugs



■ ВВЕДЕНИЕ

Появление новых противотуберкулезных лекарственных препаратов (ПТЛП), таких как бедаквилин (B), деламанид (Dlm) и претоманид (Pa), изменило подход к лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ЛУ-ТБ), повысив эффективность и сократив продолжительность терапии туберкулеза (ТБ) [1].

В 2021 г. схемы лечения на основе полностью перорального 6-месячного режима BPaL, содержащего бедаквилин (B), претоманид (Pa) и линезолид (L), рекомендованы ВОЗ для использования в условиях операционных исследований, базируясь на результатах исследования Nix-TB (APhase 3, Open-LabelTrialAssessingtheSafetyandEfficacyofBedaquilineplusPretomanidplusLinezolidinSubjects withPulmonaryInfectionofEitherXDR-TBorTI/NRMDR-TB). Установлено, что 90% пациентов с ЛУ-ТБ достигли успешного результата с помощью режима BPaL, хотя были отмечены сопутствующие линезолид-ассоциированные нежелательные явления (линезолид назначался в дозе 1200 мг в сутки) [2].

Впоследствии в исследовании ZeNix (APhase 3, OpenLabel, RandomizedTrialAssessingtheSafetyandEfficacyofBedaquilineplusPretomanidplusVariousDosesandTreatmentDurationsofLinezolidinParticipantswithEitherPulmonaryXDR-TB, pre-XDR-TBor (TI/NRMDR-TB)) оценивались различные варианты режима BPaL с линезолидом в суточных дозах 1200 и 600 мг и обнаружено сохранение успеха лечения (91% пациентов) наряду с уменьшением нежелательных явлений (включая снижение миелосупрессии с 22% до 2%) при дозе линезолида 600 мг в сутки [3].

Следующим этапом было проведение исследования TB-PRACTECAL (Pragmatic ClinicalTrialforaMoreEffectiveConciseandLessToxicMDR-TBTreatmentRegimen(s)), в котором приняли участие в общей сложности 552 пациента из Южной Африки (37,1% пациентов), Узбекистана (45% пациентов) и Беларуси (17,9% пациентов). Изучались 6-месячные режимы лечения BPaL, BPaLCfz (с клофазимином) и BPaLMfx (с моксифлоксацином) в сравнении со стандартной для стран-участников терапией в течение 9–24 месяцев. Были получены новые доказательства большей эффективности укороченных пероральных схем: 77% пациентов с ЛУ-ТБ достигли успешного результата с помощью режима BPaL, 89% пациентов – с помощью режима BPaLMfx в сравнении с 52% пациентов, получавшими стандартную химиотерапию. При этом также подтвержден лучший профиль безопасности: тяжелые нежелательные реакции отмечены у 20 и 21% пациентов, получавших режимы BPaL и BPaLMfx соответственно, и у 51% пациентов в режиме стандартной химиотерапии [4]. На основании этих результатов в 2022 г. ВОЗ рекомендовала 6-месячные режимы BPaLMfx/BPaL вместо ранее рекомендованных 9–11-месячных укороченных схем лечения и 18–24-месячных длинных схем лечения пациентов с ЛУ-ТБ [5].

Систематический обзор расходов на лечение ТБ в странах с различными уровнями доходов населения показал, что в среднем стоимость лечения лекарственно-чувствительных форм ТБ (цены 2014 г.) составила 6667 долл., а ЛУ-ТБ – 46 219 долл. (превышение примерно в 6,9 раза) [6]. Основными факторами затрат на лечение ЛУ-ТБ являются ПТЛП, затраты системы здравоохранения (которые включают диагностику и последующее наблюдение за пациентами) и расходы, которые несут пациенты.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка клинико-экономической эффективности применения схем «бедаквилин, претоманид, линезолид ± моксифлоксацин» у взрослых пациентов с легочным

туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя с позиции системы здравоохранения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки экономической эффективности режимов BPaL/BPaLMfx для сравнения выбраны стандартные схемы противотуберкулезной химиотерапии в коротком и длинном режимах [7] (табл. 1).

Анализ «затраты – полезность» (Cost-Utility Analysis – CUA) проводили по формуле: $CUR = (DC + IC) / Ut$, где CUR – итоговый коэффициент «затраты – полезность»; DC – прямые затраты; IC – не прямые затраты; Ut – полезность (в выбранных единицах) [8].

Для выполнения анализа «затраты – полезность» создана когортная модель Маркова (см. рисунок) таким образом, чтобы представить переход группы пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ по различным состояниям здоровья при каждом варианте лечения. Для создания модели использованы результаты модифицированной популяции по намерению лечить, полученные в прагматическом исследовании TB-PRACTECAL [11]. Успех лечения в модели определялся как отсутствие неблагоприятных событий (включая летальный исход, связанный с ТБ, неэффективность терапии, рецидив ТБ, выпадение из-под наблюдения) через 72 недели наблюдения. Предполагалось, что пациенты с МЛУ-ТБ входят в модель в момент начала терапии. Средний возраст пациентов составляет 35 лет, соответственно возрасту участников TB-PRACTECAL. В конце каждого цикла пациенты могли перейти в состояние «успех

Таблица 1
Схемы применения противотуберкулезных лекарственных препаратов
Table 1
Regimens for the use of antitubercular drugs

ПТЛП	Исследуемые схемы		Схемы сравнения	
	Режим BPaL	Режим BPaLMfx	Короткий стандартный режим BLMCfzCs	Длинный стандартный режим BLMCfzCs/Dlm
Бедаквилин (B)	400 мг в сутки (2 недели), затем 200 мг 3 раза в неделю (22 недели)		400 мг в сутки (2 недели), затем 200 мг 3 раза в неделю (41 неделя)	200 мг 3 раза в неделю (78 недель)
Претоманид (Pa)	200 мг в сутки (24 недели)		–	–
Линезолид (L)	600 мг в сутки (16 недель), затем 300 мг в сутки (8 недель)		600 мг в сутки (43 недели)	600 мг в сутки (80 недель)
Моксифлоксацин (Mfx)	–	400 мг в сутки (24 недели)	400 мг в сутки (43 недели)	–
Клоfazимин (Cfz)	–	–	100 мг в сутки (43 недели)	100 мг в сутки (80 недель)
Циклосерин (Cs)*	–	–	750 мг в сутки (43 недели)	750 мг в сутки (18 недель), затем**
Деламанид (Dlm)	–	–	–	200 мг в сутки (62 недели)

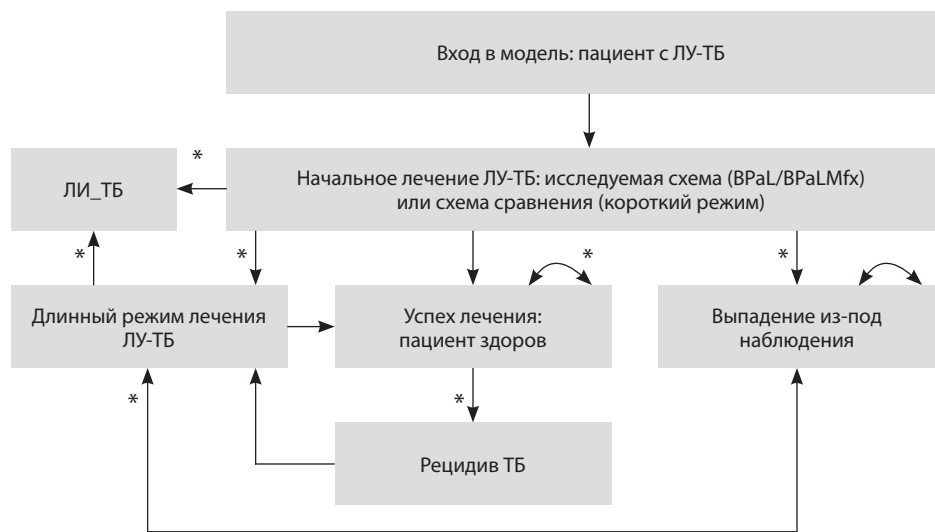
Примечания: * доза циклосерина при массе тела пациента более 45 кг; ** при отсутствии абациллирования (бактериовыделения) происходит смена Cs на Dlm.



лечения», выбыть из-под наблюдения, неэффективно лечиться или умереть. Продолжительность полного курса терапии зависела от схемы лечения: исследуемые схемы в режимах BPaL/BPaLM длились 24 недели, схемы сравнения в коротком режиме BLMCfzCs – 43 недели, в длинном режиме BLCfzCs/Dlm – 80 недель. При неэффективности первоначального варианта терапии пациенты переходят на длинный стандартный режим через 6 месяцев независимо от первоначального варианта лечения; при успехе терапии рецидив может быть в течение 6–12 месяцев после прекращения лечения [9]. Пациенты, выбывшие из-под наблюдения до завершения лечения, имели возможность повторного начала лечения в течение первых 2 лет с начала лечения. Пациенты с рецидивом имели шанс повторно начать лечение в длинном режиме химиотерапии. Горизонт событий составил 5 лет. Использована 3%-ная ставка дисконтирования затрат в год.

С использованием национального клинического протокола выделены прямые медицинские затраты (в белорусских рублях) на лечение одного пациента с ЛУ-ТБ [7], включившие:

- затраты на химиотерапию (табл. 2). Количество ПТЛП смоделировано в соответствии с исследуемой схемой и схемой сравнения с использованием стандартной рекомендуемой дозировки для взрослого человека весом 51–70 кг;
- затраты на профилактику/коррекцию нежелательных реакций (применение пиридоксина гидрохлорида для профилактики неврологических нежелательных явлений, вызванных линезолидом, циклосерином);
- затраты на клинический мониторинг.



Структура модели Маркова для описания сценариев лечения взрослых пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом
Markov model structure for describing treatment scenarios for adult patients with drug-resistant tuberculosis

Примечания: ЛИ_ТБ – летальный исход в связи с ТБ (адсорбирующее состояние); * обозначение неблагоприятных событий, включающих летальный исход, неэффективность терапии, выпадение из-под наблюдения, рецидив ТБ.

Таблица 2
Цены на противотуберкулезные лекарственные препараты для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза
Table 2
Prices of antitubercular drugs for the treatment of drug-resistant TB

МНН	Лекарственная форма и форма выпуска	Стоимость 1 упаковки, руб.
Претоманид	Таблетки 200 мг, № 26	181,0
Бедаквилин	Таблетки 100 мг, № 188	6409,06
Клофазимин	Таблетки 100 мг, № 100	248,6
Циклосерин	Капсулы 250 мг, № 100	79
Деламанид	Таблетки 50 мг, № 672	4613,47
Моксифлоксацин	Таблетки 400 мг, № 7	38,56
Линезолид	Таблетки 600 мг, № 20	77,19

Примечание: цены приведены на 07.07.2023.

Мерой эффективности для каждого состояния пациента были DALY (Disability-adjusted life years) [10, 11], которые представляют собой сумму лет жизни, потерянных из-за преждевременной смерти, и годы, прожитые с инвалидностью. В этом случае сценарий с наименьшим расчетным значением DALY представляет собой более эффективное лечение.

Затраты и критерии эффективности оценивались с использованием средних значений параметров в базовом сценарии модели. Дополнительно выполнен однофакторный анализ чувствительности построенной модели к изменениям ключевых параметров, включая прямые медицинские затраты, ставку дисконтирования. Все полученные при базовом анализе данные подвергались анализу чувствительности с учетом изменения на 30%.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты базового анализа представлены в табл. 3.

Определено, что исследуемые схемы, включающие режимы BPaL/BPaLMfx, являются наименее дорогостоящими в сравнении со стандартными режимами. Экономия средств, связанная с использованием режима BPaL, составила 10 626,1 руб. для 1 пациента с ЛУ-ТБ. Режим BPaLMfx позволяет экономить 9700,7 руб.

При моделировании сценария лечения ЛУ-ТБ в течение 5 лет сохраняется экономическое преимущество исследуемых схем наряду с дополнительным предотвращением DALYs. Режим BPaL дополнительно предотвратит 1,2 DALYs на человека, режим BPaLMfx – 2,7 DALYs на человека.

Факторы, способствующие экономии затрат при использовании режимов BPaL/BPaLMfx, включают сокращение количества ПТЛП, общей продолжительности лечения, количества посещений фтизиатра для амбулаторных консультаций, количества лабораторных и инструментальных исследований для контроля эффективности и безопасности терапии.

В дополнение к экономии средств режимы BPaL/BPaLMfx значительно сокращают количество принимаемых таблеток (в среднем 3–4 таблетки в сутки в течение 6 месяцев), упрощая прием и повышая приверженность пациентов.



Таблица 3
Прямые медицинские затраты на одного пациента с лекарственно-устойчивым туберкулезом и анализ «затраты – полезность»
Table 3
Direct medical costs per patient with drug-resistant TB and cost-utility analysis

Показатель	Исследуемые схемы		Схемы сравнения	
	Режим BPaL	Режим BPaLMfx	Короткий стандартный режим BLMCfzCs	Длинный стандартный режим BLMCfzCs/Dlm
Прямые медицинские затраты, руб.	8980,5	9905,9	19 606,6	45 820,8
Дополнительные затраты на пациента (в сравнении с коротким/длинным режимами), руб. (%)	– 10 626,1 (– 54%) / – 36 840,3 (– 80%)	– 9700,7 (– 50%) / – 35 914,9 (– 78%)		
Общие затраты, руб.*	28 187,1	24 139,8	32 750,9	
Инкрементный* показатель затрат, руб.	–4563,8	–8611,1		
Общий показатель DALYs*	6,7	5,2	7,9	
Инкрементный показатель DALY*	–1,2	–2,7		
CUR, руб/DALY*	–4207/DALY	–4624,3/DALY	–4145,7/DALY	

Примечание: * данные получены с помощью когортного марковского моделирования.

В вероятностном анализе чувствительности все симуляции показали экономию средств для исследуемых схем. Значения DALY, предотвращенные в ходе 60 симуляций для всех режимов лечения, были положительными.

■ **ВЫВОДЫ**

1. С помощью анализа «затраты – полезность» установлено, что применение 6-месячных режимов «бедаквилин, претоманид, линезолид ± моксифлоксацин» при лечении лекарственно-устойчивого легочного ТБ у взрослых является фармакоэкономически приемлемой технологией в сравнении с более длительными режимами стандартной химиотерапии.
2. С помощью когортного марковского моделирования определено, что экономическое преимущество режимов «бедаквилин, претоманид, линезолид ± моксифлоксацин» сохраняется в течение 5 лет наряду с дополнительным предотвращением DALY.

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Black T.A., Buchwald U.K. The pipeline of new molecules and regimens against drug-resistant tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2021;25:100285. doi: 10.1016/j.jctube. 2021.100285.

2. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel C.M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T.D., Wills G.H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M. Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):893–902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.

3. Conradie F., Bagdasaryan T.R., Borisov S., Howell P., Mikiashvili L., Ngubane N., Samoilova A., Skornikova S., Tudor E., Variava E., Yablonskiy P., Everitt D., Wills G.H., Sun E., Olugbosi M., Egizi E., Li M., Holsta A., Timm J., Bateson A., Crook A.M., Fabiane S.M., Hunt R., McHugh T.D., Tweed C.D., Foraida S., Mendel C.M., Spigelman M. ZeNix Trial Team. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022;387(9):810–823. doi: 10.1056/NEJMoa2119430.

4. Nyang'wa B.-T., Berry C., Kazounis E., Motta I., Parpieva N., Tigay Z., Solodovnikova V., Liverko I., Moodliar R., Dodd M., Ngubane N., Rassool M., McHugh T.D., Spigelman M., Moore D.A.J., Ritmeijer K., du Cros P., Fielding K. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022;387:2331–43. doi: 10.1056/NEJMoa2117166.
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 update. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>
6. Laurence Y.V., Griffiths U.K., Vassall A. Costs to Health Services and the Patient of Treating Tuberculosis: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(9):939–55. doi: 10.1007/s40273-015-0279-6.
7. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated December 16, 2022 No. 118 «On approval of the clinical protocol: «Diagnostics and treatment of patients with tuberculosis (adults and children)». (in Russian)
8. Grakovich A., Brovko I., Reutskaya L. et al. *The procedure for conducting clinical and economic studies. Instructions for use.* Minsk, 2008. Registration number 075-0708, developer: Ministry of Health of the Republic of Belarus, State Institution «Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Management and Health Economics» (in Russian)
9. Nunn A.J., Phillips P.P., Mitchison D.A. Timing of relapse in short-course chemotherapy trials for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:241–2. doi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20074418>.
10. Institute for Health Metrics and Evaluation. *Global burden of disease study 2019 (GBD 2019) data resources.* Seattle, Washington; 2019. Available at: <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019>.
11. Quaife M., Houben R.M.G.J., Allwood B., Cohen T., Coussens A.K., Harries A.D., van Kampen S., Marx F.M., Sweeney S., Wallis R.S., Menzies N.A. Post-tuberculosis mortality and morbidity: valuing the hidden epidemic. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):332–333. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30039-4. Epub 2020 Feb 10.