

# **Farmakoekonomska evaluacija primene rastvora za infuziju kaspofungina i amfotericina B u terapiji teških sistemskih mikoza**

**Marija Živković<sup>1</sup>, Dragana Lakić<sup>2\*</sup>, Ivana Tadić<sup>2</sup>, Marina Odalović<sup>2</sup>,  
Nataša Bogavac Stanojević<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Merck Sharp & Dohme d.o.o., Omladinskih brigada 90A/1400 (Airport City),  
11070 Beograd - Novi Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju i  
farmaceutsko zakonodavstvo, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju,  
Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

\* Autor za korespondenciju: Dragana Lakić e-mail: [lakic.dragana@pharmacy.bg.ac.rs](mailto:lakic.dragana@pharmacy.bg.ac.rs)  
tel: + 381 11 3951 206

---

## **Kratak sadržaj**

Empirijska primena antimikotika u terapiji invazivnih gljivičnih infekcija (IGI) u febrilnoj neutropeniji predstavlja značajan trošak, ali je neophodna kod pacijenata sa leukemijom i nakon transplantacije matičnih ćelija hematopoeze. Brojne kliničke studije pokazale su male razlike u efikasnosti amfotericina B i kaspofungina u empirijskoj terapiji IGI, ali to ne oslikava u pravoj meri odnos trošak-efektivnost. Cilj rada je bio poređenje isplativosti kaspofungina i amfotericina B lipidni kompleks (ABLC) u empirijskoj antigljivičnoj terapiji kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom kroz model-drvo odlučivanja, a iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO).

Primenjena je analiza isplativosti, (*cost-effectiveness analysys - CEA*), za period od 14 dana terapije. U modelu su kombinovani podaci o efikasnosti iz randomizovanih kliničkih studija, dok su troškovi uzeti iz važećeg cenovnika zdravstvenih usluga i Liste lekova RFZO.

Ukupan trošak po dodatno izlečenoj gljivičnoj infekciji za kaspofungin iznosi 639.750,06 RSD, dok je za ABLC 2.153.403,61 RSD. U analizi osetljivosti, primenom različite telesne težine pacijenata (50kg ili 70kg) i različite doze ABLC, kaspofungin je ponovo bio isplativija strategija empirijske antigljivične terapije.

Kaspofungin, pored boljeg bezbednosnog profila je i troškovno isplativiji od ABLC. Ovu činjenicu bi trebalo imati u vidu prilikom odabira terapije za lečenje IGI kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom.

***Ključne reči:*** amfotericin B, kaspofungin, febrilna neutropenija, troškovna isplativost

---

## Uvod

Febrilna neutropenija je jedna od najčešćih komplikacija hemioterapije i glavni uzrok morbiditeta obolelih od malignih bolesti krvi. Pre ere empirijske primene lekova, infekcije su bile odgovorne za smrt 75% bolesnika na hemioterapiji. Uvođenjem efikasne strategije predviđanja, prevencije i lečenja infektivnih komplikacija kod neutropeničnih pacijenata došlo je do značajnog poboljšanja ishoda ovih komplikacija. Međutim, febrilna neutropenija i danas predstavlja veliki problem, delom zbog povećanog broja pacijenata i agresivnije imunosupresivne terapije, a delom zbog promene infektivne epidemiologije i povećane rezistencije na postojeće antiinfektivne lekove (1).

Invazivne gljivične infekcije (IGI) izazvane gljivicama iz roda *Candida*, predstavljaju 30% do 50% ovih infekcija, javljaju se u kasnijoj fazi neutropenije, naročito u slučaju izraženog gastrointestinalnog mukozitisa. Infekcije izazvane sojevima *Aspergillus* gljivica čine, takođe 30% do 55% invazivnih gljivičnih infekcija, vrlo su važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u slučaju prolongirane i teške neutropenije (1, 2).

Istraživanja ukazuju na to da blagovremena primena antigljivičnih lekova smanjuje mortalitet uzrokovan IGI. U lečenju IGI postoje četiri strategije u zavisnosti od stadijuma dijagnoze: profilaksa, empirijska, preemtivna i ciljana terapija. Ove strategije razlikuju se prema vremenu početka primene antigljivičnog leka i sigurnosti u dijagnozu IGI (2).

Primena empirijske antibiotske terapije u lečenju febrilne neutropenije uvedena je sedamdesetih godina 20. veka nakon što je utvrđeno da zakasnelo davanje antibiotika dovodi do visokog stepena smrtnosti. Od tada nije bitnije izmenjen pristup u lečenju bolesnika sa febrilnom neutropenijom, ali stalan izazov u lečenju predstavlja povećana rezistencija na antibiotike i promena spektra najčešćih uzročnika. Savremeno lečenje febrilne neutropenije podrazumeva promptnu primenu empirijske antibiotske terapije i primenu suportivne terapije sve dok bolesnik ne postane afebrilan i klinički stabilan najmanje 24 časa i sve dok broj neutrofila ne bude  $\geq 1,0 \times 10^9/L$  (1). Empirijska antigljivična terapija se započinje ukoliko je telesna temperatura viša od  $38,0^\circ C$ , traje duže od 1 sata, iako pacijent prima široko-spektralne antibiotike 4 do 7 dana, u stanju je neutropenije ( $<0,5 \times 10^9/L$ ), a kliničkom, radiološkom i mikrobiološkom dijagnostičkom procenom su isključene druge etiologije, ali takođe nije dokazana IGI (2).

Incidenca IGI se konstantno povećava i utvrđeno je da jedna trećina bolesnika sa febrilnom neutropenijom i perzistentnom temperaturom nakon nedelju dana empirijske antibiotske terapije ima sistemsku gljivičnu infekciju izazvanu najčešće gljivicama iz roda *Candida* ili *Aspergillus* (1).

Primarni antimikotici za empirijsku primenu su amfotericin B parenteralna formulacija liposoma (L-AmB, AmBisome<sup>®</sup>) i kaspofungin (Cancidas<sup>®</sup>), dok ostali lekovi imaju niže nivoe preporuke prema evropskim smernicama (3). Uprkos širokom spektru aktivnosti amfotericina B, njegova klinička primena je ograničena zbog slabe podnošljivosti i profila toksičnosti, kao što je nefrotoksičnost. Različiti lipidni nosači omogućili su ograničenu dostavu leka u humane ćelije, a obezbedili povećano preuzimanje leka u gljivičnu citoplazmatsku membranu i tako povećali terapijsku koncentraciju na mestu gljivične infekcije. Na ovaj način, lipidne formulacije doprinele su smanjenoj nefrotoksičnosti u odnosu na konvencionalni amfotericin B. U Srbiji trenutno nije registrovan nijedan oblik amfotericina B (ni konvencionalni, ni liposomski). Međutim, konvencionalni amfotericin B i amfotericin B lipidni kompleks (ABLC, Abelcet<sup>®</sup>) se uvoze kao neregistrovani lekovi, budući da se nalaze u okviru liste D Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) (4).

Mnoge kliničke studije pokazale su male razlike u efikasnosti amfotericina B i kaspofungina u empirijskoj terapiji IGI, ali to ne odražava odnos trošak-efektivnost (2). Imajući u vidu značajne troškove vezane za empirijsku primenu antimikotika, donošenje odluka bi trebalo da bude zasnovano ne samo na osnovu efikasnosti i bezbednosti lekova, već i na osnovu pratećih troškova terapije.

Od 2007. godine objavljeno je nekoliko farmakoekonomskih analiza na temu empirijske antigljivične terapije kod neutropeničnih pacijenata, a one koje su poredile kaspofungin i liposomski amfotericin B (u Velikoj Britaniji, Švedskoj, Italiji, i Australiji) (5 - 8) pokazale su da je kaspofungin isplativiji u odnosu na L-AmB. Sve ove analize izrađene su na osnovu podataka iz studije poređenja kaspofungina i L-AmB u empirijskoj terapiji kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom *Walsh*-a i saradnika (9).

Cilj rada je bio poređenje troškova i efekata (troškovne isplativosti) kaspofungina i amfotericina B u empirijskoj antigljivičnoj terapiji kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom kroz model-drvo odlučivanja, a iz perspektive RFZO Srbije.

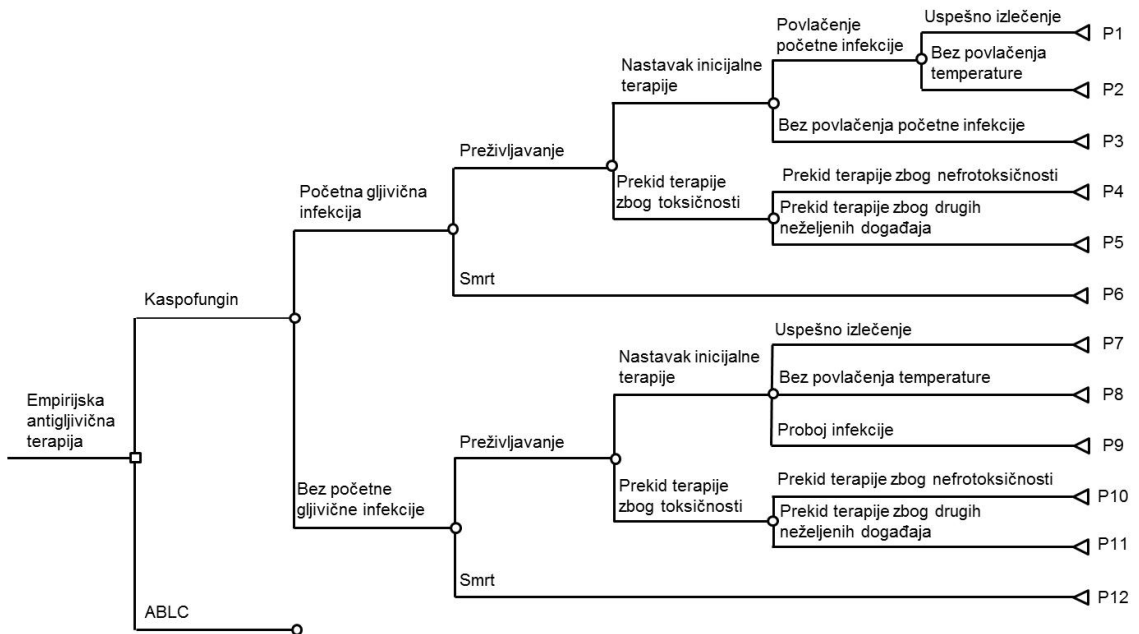
## **Metodologija**

### **Model**

Farmakoekonomska analiza je izrađena na osnovu podataka o kliničkoj efikasnosti iz randomizovane kliničke studije *Walsh* i saradnika (9). U studiji su poređeni L-AmB u dozi od 3 mg/kg i kaspofungin u dozi od 70 mg prvog dana, a zatim 50 mg dnevno, oba u trajanju od najmanje 14 dana. Studija je pokazala da kaspofungin izaziva znatno manje nefrotoksičnosti (2,6%) i drugih neželjenih reakcija (5%) nego L-AmB (11,5% i 8%, respektivno). Pošto u Srbiji L-AmB nije dostupan, troškovi su uzeti za ABLC, jer je efikasnost ova dva oblika ista (10-12), a pretragom literature nije pronađena nijedna studija koja bi poredila kaspofungin i ABLC. U studiji koja je

poredila bezbednost L-AmB i ABLC u empirijskoj terapiji febrilne neutropenije, L-AmB je pokazao značajno manju učestalost groznice, drhtavice, kao i nefrotoksičnosti u odnosu na ABLC (13).

Za potrebe analize, adaptiran je model – drvo odlučivanja (9), pri čemu je razmatran period od 14 dana, a kao perspektiva istraživanja je uzet RFZO. U modelu su kombinovani podaci o efikasnosti iz randomizovane kliničke studije, sa ishodom izraženim pomoću seta od pet kriterijuma uspeha terapije (5-9), dok su troškovi uzeti iz važećeg cenovnika zdravstvenih usluga i liste lekova RFZO (4, 14). Drvo odlučivanja korišćeno u analizi prikazano je na Slici 1. Prikazan je samo deo modela koji se odnosi na kaspofungin, primena ABLC podrazumeva identičan klinički put.



**Slika 1. Drvo odlučivanja u analizi troškovne isplativosti kaspofungina i amfotericina B lipidni kompleks (ABLC) u empirijskoj antigljivičnoj terapiji**

**Figure 1. Decision tree used for cost-effectiveness of caspofungin and amphotericin B lipid complex (ABLC) in empiric antifungal therapy**

Pacijent je smatran uspešno izlečenim ukoliko je imao potpuno povlačenje početne gljivične infekcije, uključujući povlačenje temperature tokom neutropenije, nije prekinuta terapija zbog neželjenih efekata i preživeo je 7 dana po završetku terapije. Primarni cilj u proceni efikasnosti sastojao se od pet kriterijuma, kao sto je bio slučaj i u prethodnim studijama u ovoj indikaciji. Terapija se smatrala efikasnom ukoliko je ispunjeno svih pet kriterijuma:

- uspešno izlečenje bilo koje početne gljivične infekcije;
- odsustvo nove gljivične infekcije od trećeg dana započinjanja terapije ili sedam dana po završetku lečenja;
- preživljavanje 7 dana nakon završetka lečenja;
- bez prevremenog prekidanja terapije zbog toksičnosti ili neefikasnosti leka;
- povlačenje povišene temperature tokom neutropenije (temperatura niža od 38°C najmanje 48h) (5-9).

Ispunjenje svih pet kriterijuma podrazumeva potpuno izlečenje pacijenta, dok febrilnost pacijenta (nije ispunjen jedan od kriterijuma) ne podrazumeva izlečenje pacijenta.

## Verovatnoće

Verovatnoće preživljavanja, prekida inicijalne terapije i efikasnosti terapije korišćene u ovom modelu izvedene su iz rezultata *Walsh* studije (9) i predstavljene su u Tabeli I.

**Tabela I** Uslovne verovatnoće prekida terapije i efikasnosti terapije korišćene u modelu<sup>4</sup>

**Table I** Probabilities used in the model for effectiveness and discontinuation of the therapy

	<b>Kaspofungin</b>	<b>L-AmB</b>
Početna gljivična infekcija ( <i>baseline infection</i> )	0,05 (0,03-0,07)	0,05 (0,03-0,07)
Preživljavanje	0,93 (0,85-1,00)	0,66 (0,37-0,74)
Nastavak inicijalne terapije	0,96 (0,94-0,97)	0,91 (0,89-0,94)
Povlačenje početne infekcije	0,56 (0,37-0,75)	0,36 (0,11-0,61)
Prekid terapije zbog toksičnosti	0,04 (0,03-0,06)	0,09 (0,06-0,11)
Uspešno izlečenje (P1)	0,29 (0,05-0,52)	0,40 (0,00-0,80)
Povlačenje infekcije uz nastavak povišene temperature (P2)	0,71 (0,48-0,95)	0,60 (0,20-1,00)
Bez povlačenja početne infekcije (P3)	0,44 (0,25-0,63)	0,64 (0,39-0,89)

<sup>4</sup> Prilagođeno iz ref. (5)

	<b>Kaspofungin</b>	<b>L-AmB</b>
Prekid terapije zbog nefrotoksičnosti (P4)	0,05 (0,00-0,09)	0,22 (0,09-0,35)
Prekid terapije zbog drugih neželjenih događaja (P5)	0,95 (0,91-1,00)	0,78 (0,65-0,91)
Smrt (P6)	0,07 (0,00-0,15)	0,44 (0,26-0,63)
Bez početne gljivične infekcije ( <i>no baseline infection</i> )	0,95 (0,93-0,97)	0,95 (0,93-0,97)
Preživljavanje	0,93 (0,90-0,95)	0,91 (0,89-0,93)
Nastavak inicijalne terapije	0,96 (0,94-0,97)	0,91 (0,89-0,94)
Prekid terapije zbog toksičnosti	0,04 (0,03-0,06)	0,09 (0,06-0,11)
Uspešno izlečenje (P7)	0,41 (0,37-0,46)	0,42 (0,38-0,47)
Bez povlačenja temperature (P8)	0,55 (0,50-0,59)	0,54 (0,50-0,59)
Proboj infekcije (P9)	0,04 (0,02-0,06)	0,03 (0,02-0,05)
Prekid terapije zbog nefrotoksičnosti (P10)	0,05 (0,00-0,09)	0,22 (0,09-0,35)
Prekid terapije zbog drugih neželjenih događaja (P11)	0,95 (0,91-1,00)	0,78 (0,65-0,91)
Smrt (P12)	0,07 (0,05-0,10)	0,09 (0,07-0,11)

## Troškovi

U analizu su uvršteni troškovi samih lekova prema poslednjim dostupnim podacima (4, 14). Troškovi leka ABLC su uzeti iz odgovarajuće zdravstvene ustanove tercijarnog nivoa prema poslednjoj nabavci koja je sprovedena u ustanovi, s obzirom da se radi o neregistrovanom leku, pa kao takav nema definisanu cenu od strane Ministarstva zdravlja, odnosno RFZO-a.

Za izračunavanje ukupnih troškova terapije za svaku granu u drvetu korišćena je sledeća formula:

$$UT = (cena L \times broj ampula \times 14dana + TAL \times 14 dana) \times verovatnoća ishoda$$

gde je:

*UT* – ukupan trošak lečenja gljivične infekcije,

*L* – primenjeni lek,

*TAL* – trošak aplikacije leka.

Troškovi hospitalizacije, saniranja neželjenih efekata lekova i drugi direktni troškovi nisu uključeni u ovu analizu zbog nedostatka relevantnih podataka, kao ni

zvaničnih protokola lečenja (npr. za saniranje neželjenih reakcija i sl.). Iako bi ovi podaci dali dodatne informacije ne bi značajnije uticali na sam rezultat analize s obzirom na to da bi došlo do povećanja ukupnog troška za amfotericin B, imajući u vidu njegov profil bezbednosti.

## **Analiza troškovne isplativosti**

Rezultat farmakoekonomske analize je predstavljen kao inkrementalni odnos troškovne isplativosti (*incremental cost-effectiveness ratio – ICER*). ICER se izračunava kao odnos razlike troškova dve alternativne terapije i razlike efektivnosti između poredbenih terapija.

$$ICER = \frac{C_B - C_A}{E_B - E_A} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

ICER u stvari, prikazuje dodatne troškove po jedinici dodatne efektivnosti alternativne terapije u odnosu na komparativnu terapiju. Ako je jedna terapija istovremeno jeftinija i efikasnija od poredbene, za nju se kaže da je dominantna s obzirom da pruža veće koristi, a uz niže troškove od poredbene terapije (15).

Kako Republika Srbija nema usvojenu graničnu vrednost prihvatanja ICER-a za zdravstvene tehnologije, uzeta je u obzir preporuka Svetske zdravstvene organizacije. Svetska zdravstvena organizacija preporučuje primenu WHO-CHOICE metodologije (*CHOsing Intervention that are Cost-Effective*). Po ovoj metodologiji tehnologije su isplative ukoliko imaju ICER manji od trostruke vrednosti bruto domaćeg proizvoda (BDP) po stanovniku, dok su izrazito isplative one tehnologije čiji je ICER manji od jednostruke vrednosti BDP-a (16). Na internet stranici Republičkog zavoda za statistiku (17), poslednji objavljeni godišnji podatak o bruto domaćem proizvodu je za 2013. godinu i iznosio je 541.085 RSD po glavi stanovnika.

## **Statistička analiza podataka**

Sva računanja i proračuni su izvršeni pomoću Microsoft Excel, EduStat 2.01 verzije (2005, Alpha Omnia, Beograd, Srbija). Za analizu isplativosti korišćen je softver TreeAge modul Healthcare verzija 1.5.2. Za ispitivanje robustnosti rezultata primenjena je jednosmerna analiza osetljivosti. Jedina varijabla koja je varirana bila je cena za lek ABLC, s obzirom na to da cena ovog leka nije definisana ni uredbom Vlade, tj. Ministarstva zdravlja ni Pravilnikom RFZO-a.

## **Rezultati**

Kao što je prikazano u Tabeli II, rezultati farmakoekonomske analize pokazuju da pacijenti lečeni kaspofunginom i liposomskim amfotericinom B imaju približno jednake

šanse za uspešan ishod terapije – oko 35%. Mada su verovatnoće za neuspešan ishod takođe bile približno jednake, u modelu mortalitet pacijenata na kaspofunginu je bio niži nego kod onih pacijenata koji su primali L-AmB, 7% u odnosu na 11%.

**Tabela II** Ishod lečenja gljivične infekcije kaspofunginom i liposomskim amfotericinom B

**Table II** The outcomes for the treatment of the fungal infection using the caspofungin or liposomal amphotericin B

	<b>Kaspofungin</b>	<b>L-AmB</b>
Uspešno izlečenje gljivične infekcije	0,35	0,33
Mortalitet	0,07	0,11
Neuspeh lečenja	0,58	0,55

U Tabeli III prikazani su troškovi za oba leka, izraženi kao trošak po izlečenoj gljivičnoj infekciji, nakon 14 dana terapije. Analiza je rađena za različite doze amfotericina B, kao i za različitu telesnu težinu pacijenata. Trošak kaspofungina je znatno niži od troška ABLC, i iznosi 639.750 RSD.

**Tabela III** Ukupni troškovi terapije kaspofunginom i amfotericinom B lipidni kompleks (ABLC)

**Table III** Total treatment costs with the caspofungin or amphotericin B lipid complex (ABLC)

<b>Lek</b>	<b>Telesna težina</b>	<b>Doza</b>	<b>Trošak (RSD)</b>
<b>Kaspofungin</b>			639.750,06
<b>ABLC</b>	70 kg	5 mg/kg	2.153.403,61
		3 mg/kg	1.232.052,67
	50 kg	5 mg/kg	1.539.169,65
		3 mg/kg	924.935,69

U ovoj analizi, razlika u efikasnosti je mala, ali postoji značajna razlika u mortalitetu, kao i u toksičnosti ova dva leka. Iako se po definiciji može reći da je kaspofungin dominantna alternativa (niži troškovi uz veću efektivnost), razlika u efektu od 0,02 ipak ne ističe značajnu efikasnost u odnosu na amfotericin B. Uštede u smislu manjeg troška po dodatno izlečenoj gljivičnoj infekciji, za različite doze ABLC predstavljene su u Tabeli IV.



**Tabela IV** Inkrementalni trošak po dodatno uspešno izlečenoj gljivičnoj infekciji (ICER) kaspofungina u odnosu na različite dozne režime amfotericina B lipidni kompleks (ABLC)

**Table IV** Incremental cost effectiveness ratio of caspofungin compared to different dosage regime of amphotericin B lipid complex (ABLC)

<b>Kaspofungin u poređenju sa:</b>	<b>ICER</b>
ABLC 3 mg/kg za 70 kg	-29.236.638,86
ABLC 5 mg/kg za 70 kg	-74.715.426,48
ABLC 3 mg/kg za 50 kg	-14.077.042,98
ABLC 5 mg/kg za 50 kg	-44.396.234,73

Kaspofungin je isplativija strategija empirijske antigljivične terapije u svakom od analiziranih slučajeva, prema modelu na Slici 1. Kod prosečnog pacijenta telesne težine 70 kg, pri dozi ABLC 3 mg/kg primenom kaspofungina postiže se ušteda od 29.236.638,86 RSD po dodatno izlečenoj gljivičnoj infekciji, tj. dodatno izlečenom pacijentu. Sa većom dozom ABLC uštede su još veće. Čak i kod pacijenta telesne težine 50 kg, kada se smanjuje utrošak ABLC, a doza kaspofungina se ne menja – kaspofungin ostaje dominantna strategija u odnosu na ABLC.

U analizi osetljivost varirana je cena leka ABLC i to za sve četiri terapijske strategije (zavisno od telesne težine pacijenta, odnosno doze ABLC). U osnovnoj analizi je korišćena cena za ABLC od 22.000 RSD po ampuli. U tabeli V su prikazani rezultati analize osetljivosti u slučaju primene ABLC u dozi 3mg/kg kod pacijenta telesne težine 50kg. Ukoliko bi se cena leka ABLC snizila za 35 % (na 14.500 RSD po ampuli), lečenje ABLC bi bilo troškovno isplativije u odnosu na primenu kaspofungina. U svim ostalim slučajevima cena leka bi morala da bude još niža (u nekim slučajevima sniženje od 75%) da bi lečenje ABLC bilo isplativije.

**Tabela V** Rezultati analize osetljivosti za amfotericin B lipidni kompleks (ABLC) 3 mg/kg za pacijenta telesne težine 50 kg u odnosu na lečenje kaspofunginom

**Table V** Results of the sensitivity analysis for amphotericin B lipid complex (ABLC) 3mg/kg for the patient with weight of 50kg

Cena za ABLC 50 mg ampula (RSD)	Vrednost ICER-a
22.000	-14.077.042,98
17.000	-3.740.954,89
<b>14.500</b>	<b>1.427.089,16</b>
12.000	6.595.133,21
10.000	10.729.568,45
9.500	11.763.177,26
9.000	12.796.786,06
7.000	16.931.221,30
6.000	18.998.438,92

## Diskusija

Farmakoeekonomska evaluacija je poredila troškove i efekte kaspofungina i amfotericina B u empirijskoj terapiji pacijenata sa perzistentnom povišenom temperaturom i neutropenijom. Podaci o efikasnosti uzeti su iz jedine randomizovane studije koja je poredila kaspofungin i liposomski amfotericin B kod febrilne neutropenije (9). Kako u Srbiji nije dostupan L-AmB, troškovi su uzeti za amfotericin B lipidni kompleks koji se uvozi kao neregistrovan lek, tj. jedini je dostupan. Konvencionalni AmB se smatra prevaziđenim zbog visoke toksičnosti, a ABLC jeste najbliži farmaceutski oblik liposomskom, sa podjednakom efikasnošću i nešto višom toksičnošću. Rezultati analize pokazuju da je kaspofungin izrazito isplativa strategija za lečenje IGI, sa nižim troškovima i višom efektivnošću u odnosu na amfotericin B.

Od 2007. godine objavljeno je nekoliko farmakoeekonomskih analiza empirijske antigljivične terapije kod neutropeničnih pacijenata, a one koje su poredile kaspofungin i liposomski amfotericin B (5-8) pokazale su da je kaspofungin isplativiji u odnosu na L-AmB i ABLC. Sve ovo je u skladu i sa rezultatima naše analize.

Najveći izazov u farmakoeekonomiji empirijske antigljivične terapije je nedostatak odgovarajućeg ishoda. U dosadašnjim farmakoeekonomskim analizama poređenja

kaspofungina i L-AmB primenjena je analiza trošak-korisnost (*cost-utility analysis*), pri čemu je ishod lečenja izražavan kroz godine života korigovane za kvalitet (*quality adjusted life years - QALY*). Za izražavanje QALY kao ishod korišćeni su odgovarajući registri. QALY jeste zlatni standard u ekonomskim evaluacijama, jer omogućava da se iz više različitih ishoda sastavi jedinstvena mera koja opisuje kvalitet i kvantitet života postignutog terapijom i može lako da se poredi između studija, ali QALY nije uvek savršena mera ishoda (15). Trajanje empirijski antigljivične terapije je relativno kratko da bi se računao dobijen ili izgubljen QALY, u koji je uključen i uticaj osnovne bolesti koju pacijent ima, i zbog svega ovoga QALY možda i nije sasvim odgovarajuća mera ishoda u ovoj indikaciji. Korišćena mera ishoda koja se sastoji od pet kriterijuma uspeha empirijske antigljivične terapije, upotrebljena i u ovoj analizi, pokazala se kao odgovarajuća, i može biti upotrebljena i u budućim istraživanjima (2).

Iako L-AmB ima značajno manje neželjenih efekata od klasičnih oblika amfotericina B, kaspofungin kao predstavnik nove grupe antimikotika pokazao se kao daleko bezbedniji i to je karakteristika ovog leka, koja suštinski pravi razliku u lečenju gljivičnih infekcija, s obzirom na to da je efikasnost slična sa L-AmB (9). Najznačajniji neželjeni efekat L-AmB je nefrotoksičnost i često je uzrok prekida i promene terapije. Drugi značajni neželjeni efekti, kao što su drhtavica, mučnina, povraćanje, itd. takođe se češće javljaju prilikom primene L-AmB nego kaspofungina (18, 19). Svi ovi neželjeni efekti prouzrokuju određene dodatne troškove, ali je bilo teško uvrstiti ih u analizu, pre svega zbog nedostatka relevantnih podataka, kao i zvaničnih protokola lečenja.

Najviši troškovi u ovoj analizi su troškovi samih lekova i odatle potiče velika razlika u ukupnim troškovima. Uključivanje dodatnih troškova vezanih za saniranje neželjenih efekata bi, naravno, dalo bolju sliku o sveukupnim troškovima, ali bi rezultat bio još prominentniji u korist kaspofungina, koji uzrokuje manje neželjenih efekata.

U studiji Walsh i saradnika (9) nije analizirano dugogodišnje preživljavanje, kao ni kvalitet života, tako da nije bilo moguće u našoj analizi proceniti dobijene godine života, niti primeniti Markovljev model. Drugi antimikotici nisu uključeni u analizu jer nisu registrovani i ne primenjuju se u Srbiji (micafungin, anidulafungin), nemaju indikaciju empirijske terapije (vorikonazol, flukonazol, itrakonazol) i imaju niži nivo preporuka u aktuelnim vodičima iz ove oblasti (20, 21).

Kao zaključak ove farmakoekonomske evaluacije, kaspofungin, pored boljeg bezbednosnog profila jeste i troškovno isplativiji od amfotericin B lipidnog kompleksa. Ovu činjenicu bi trebalo imati u vidu prilikom odabira terapije za lečenje IGI kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom. Kako su IGI i dalje veoma teško izlečive, postoje i preporuke za kombinaciju antimikotika, ali to povlači nova pitanja o troškovnoj isplativosti.

## Zahvalnica

Ovaj rad je podržan sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, broj projekta 175035 i broj projekta 41012.

## Literatura

1. Marisavljević D. Klinička hematologija. Beograd: Zavod za udžbenike; 2013. p. 1046-52.
2. Turner JS. Pharmacoeconomics of empirical antifungal use in febrile neutropenic hematological malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Exp Rev Pharmacoeconomics Outcome Res* 2013; 13(2): 227-35.
3. Maertens J. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 – 2009 Update. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 709–18.
4. Lista lekova koji se propisuju i izdaju na teret obaveznog zdravstvenog osiguranja. *Službeni glasnik* 123/14
5. Stam WB. Economic Evaluation of Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empiric Antifungal Treatment in Patients with Neutropenic Fever in Italy. *Value Health* 2008; 11(5): 830-41.
6. Bruynesteyn K. A cost-effectiveness analysis of caspofungin vs. liposomal amphotericin B for treatment of suspected fungal infections in the UK. *Eur J Haematology* 2007; 78: 532–9.
7. Al-Badriyeh D. Economic impact of caspofungin as compared with liposomal amphotericin B for empirical therapy in febrile neutropenia in Australia. *J Antimicrobial Chemother* 2009; 63: 1276–85.
8. Naik S. Economic evaluation of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia in Sweden. *Scandin J Infect Dis* 2011; 43: 504–14.
9. Walsh JT. Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-402.
10. Martino R. Efficacy, safety and cost-effectiveness of Amphotericin B Lipid Complex (ABLCL): a review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(4): 485-504.
11. Clemons CV, Stevens DA. Comparative efficacies of four amphotericin B formulations—Fungizone, Amphotec (Amphocil), AmBisome, and Abelcet—against systemic murine aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(3): 1047-50.

12. Ibrahim AS, Gebremariam T, Husseiny MI, Stevens DA, Fu Y, Edwards JE, et al. Comparison of Lipid Amphotericin B Preparations in Treating Murine Zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(4): 1573-6.
13. Wingard JR. A Randomized, Double-Blind Comparative Trial Evaluating the Safety of Liposomal Amphotericin B versus Amphotericin B Lipid Complex in the Empirical Treatment of Febrile Neutropenia. L Amph/ABLCL Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31(5): 1155-63.
14. Pravilnik o cenama zdravstvenih usluga na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. Službeni glasnik RS 37/14.
15. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 3<sup>rd</sup> Ed. New York: Oxford University Press; 2005. p. 103-204.
16. Svetska zdravstvena organizacija. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE).  
Dostupno na: [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_thresholds/en/](http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/), datum pristupa: 10.12.2014.
17. Republički zavod za statistiku.  
Dostupno na: <http://webrzs.stat.gov.rs/WebSite/Public/PageView.aspx?pKey=62>, datum pristupa: 10.12.2014.
18. Sažetak karakteristika leka Abelcet®
19. Sažetak karakteristika leka Cancidas®
20. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (5): 503-35.
21. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (3): 327-60.

# **A pharmacoeconomic evaluation of caspofungin and amphotericin B for intravenous infusion for treatment of systemic fungal infections**

**Marija Živković<sup>1</sup>, Dragana Lakić<sup>2\*</sup>, Ivana Tadić<sup>2</sup>, Marina Odalović<sup>2</sup>,  
Nataša Bogavac Stanojević<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Merck Sharp & Dohme d.o.o., Omladinski brigada 90A/1400 (Airport City),  
11070 Belgrade, Serbia

<sup>2</sup> University of Belgrade - Faculty of Pharmacy Department of social pharmacy and  
pharmaceutical legislation, Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia

<sup>3</sup> University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of medical biochemistry,  
Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia

---

## **Summary**

Empirical application of antifungal drugs in the treatment of invasive fungal infections (IFI) in febrile neutropenia represent significant cost, but it is essential in patients with leukemia and after hematopoietic stem cell transplantation. Numerous clinical studies have shown little difference in the efficacy of amphotericin B and caspofungin in IFI empirical therapy, but it does not reflect their cost-effectiveness. The aim of this study was to compare the cost-effectiveness of caspofungin and amphotericin B lipid complex (ABLC) in the empirical antifungal therapy in patients with febrile neutropenia using model-decision tree, from the perspective of the National Health Insurance Fund (NHIF).

We used the cost-effectiveness analysis, for a period of 14 days of therapy. In model we combined data on efficacy from randomized clinical trials, while the costs were taken from the Drug list or service fee NHIF.

The total cost per additional cured fungal infection with caspofungin was 639,750.06 RSD, while with ABLC was 2,153,403.61 RSD. In the sensitivity analysis, using different weights of patients (50kg or 70kg) and different doses of ABLC, caspofungin was again most cost-effective strategy for empirical antifungal therapy.

Caspofungin, in addition to a better safety profile, is more cost-efficient than ABLC. This fact should be kept in mind when choosing a therapy for the treatment of IFI in patients with febrile neutropenia.

**Key words:** amphotericin B, caspofungin, febrile neutropenia, cost-effectiveness

---