



МЕДИЦИНСКИ МЕНИДЖМЪНТ И ЗДРАВНА ПОЛИТИКА

MEDICAL MANAGEMENT AND HEALTH POLICY

Редакционна колегия

Д-р Ж. Сурчева, дм, отговорен редактор
Проф. д-р Е. Шипковенска, дм, научен секретар
Проф. д-р М. Апостолов, дмн
Проф. д-р Ц. Воденичаров, дмн

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
СОЦИАЛНА МЕДИЦИНА, ИКОНОМИКА НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО,
МЕДИЦИНСКА ИНФОРМАТИКА И ЗДРАВЕН МЕНИДЖМЪНТ,
МЕДИЦИНСКА ПЕДАГОГИКА, ТРУДОВА МЕДИЦИНА И ПРОФЕСИОНАЛНИ
ЗАБОЛЯВАНИЯ, СПЕШНА МЕДИЦИНА, МЕДИЦИНА НА КАТАСТРОФИТЕ,
СЪДЕБНА МЕДИЦИНА, САНИТАРНО ИНЖЕНЕРСТВО

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Мед. менидж. и здр. полит.

Med. menidzh. i zdr. polit.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

- Т. Веков, А. Любенов, М. Драганова.* Лечение на умерени до тежки симптоми в резултат на маточни фиброиди – икономически анализ.....3
- Т. Веков, Е. Дарачева, П. Сирашка, Н. Велева, Ж. Колев.* Икономически анализ на терапевтичните алтернативи за лечение на авансирал недребноклетъчен карцином на белия дроб с KRAS G12 с мутация.....15

ОБЗОРИ

- В. Толчков.* Демографски последствия, предизвикани от COVID пандемията в България.....30

ИСТОРИЯ НА МЕДИЦИНАТА

- Р. Комитова.* Alphonse Laveran – от микроскопа до маларийните плазмодии.....38

Списанието и издателят не носят отговорност за изложените в публикациите авторски мнения и становища, както и за достоверността на представените от авторите данни.

Авторите запазват всички некомуерсиални права върху публикуваните си текстове.

The journal and the publisher are not legally responsible for the author's opinions and statements expressed in their publications as well as for the accuracy and the sources of data to which the authors refer in their publications.

Authors retain all rights on his/her intellectual property rights on their respective publications, except the rights of publication and commercial use.

МЕДИЦИНСКИ МЕНИДЖМЪНТ И ЗДРАВНА ПОЛИТИКА 1/2022

ISSN 1312-0336 УДК 614.2

Уредник *В. Колев*

Езикова редакция *И. Митева, В. Колев* (англ.)

Страниране *К. Зографова*

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1

e-mail: v.kolev@cml.mu-sofia.bg; <http://cml.mu-sofia.bg>

ЛЕЧЕНИЕ НА УМЕРЕНИ ДО ТЕЖКИ СИМПТОМИ В РЕЗУЛТАТ НА МАТОЧНИ ФИБРОИДИ – ИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ**Т. Веков¹, А. Любенов², М. Драганова³**¹Фармацевтичен факултет, МУ – Плевен²МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен³Факултет по обществено здраве, МУ – Плевен

Резюме. Relugolix/estradiol/norethisterone (REN) и ulipristal (ULI) се използват за лечение на средно тежки и тежки симптоми при пациенти с маточни фиброиди (UF) – доброкачествени гладкомускулни тумори на матката. Целта на изследването е да се извърши моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи в дългосрочен план на алтернативните здравни технологии за симптоматично лечение на UF, за да се взема информирано решение коя терапия има предимство относно терапевтичната ефикасност и ефективността на разходите. Входящите данни в модела са измерените и оценени клинични крайни точки в многоцентровите рандомизирани клинични изпитвания LIBERTY-1 и LIBERTY-2. Терапевтичните алтернативи са косвено сравнени чрез мрежов метаанализ. Моделирани са данни за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничното изпитване чрез модел на Марков с 6 възможни здравни състояния, от които едно абсорбиращо състояние. Моделираните резултати за дългосрочна ефикасност са включени в мрежов метаанализ и косвено са сравнени терапевтичните алтернативи REN и ULI. Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 3,5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на платеща. Моделирането е извършено с помощта на софтуерен продукт Tree Age Pro Health Care. REN е разходно ефективна терапия в сравнение с ULI с подобрена терапевтична ефикасност и съотношение на инкрементални разходи и здравни ползи значително под прага за ефективност на разходите (ICER \leq 50 000 лв./QALY). При провеждане на вероятностен анализ на чувствителността се установи, че вероятността REN да бъде разходно ефективна терапия в сравнение с ULI е 78%.

Ключови думи: маточни фиброиди/терапия, терапевтични алтернативи, анализ разход/ефективност

TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE SYMPTOMS AS A RESULT OF UTERINE FIBROIDS – ECONOMIC ANALYSIS

T. Vekov¹, A. Lyubenov², M. Draganova³

¹*Faculty of Pharmacy, MU – Pleven*

²*MHAT “Heart and Brain” – Pleven*

³*Faculty of Public Health, Medical University – Pleven*

Abstract. Relugolix/estradiol/norethisterone (REN) and ulipristal (ULI) are used to treat moderate to severe symptoms in patients with uterine fibroids (UF) – benign smooth muscle tumours of the uterus. The aim of the study was to model local long-term cost-benefit data of alternative health technologies for the symptomatic treatment of UF in order to make an informed decision on which therapy is superior in terms of therapeutic efficacy and cost-effectiveness. The input data in the model are the measured and evaluated clinical endpoints in the multicentre randomized clinical trials LIBERTY-1 and LIBERTY-2. Therapeutic alternatives are indirectly compared through network meta-analysis. Data on future health benefits and costs after the end of the clinical trial were modelled using a Markov model with 6 possible health states, one of which was absorbing state. The modelled long-term efficacy results were included in a network meta-analysis, and the therapeutic alternatives REN and ULI were indirectly compared. The time horizon of the model is long-life. Costs and benefits are discounted by 3.5% per annum. The chosen perspective is the payer’s point of view. The modelling was performed using the Tree Age Pro Health Care software product. REN is a cost-effective therapy compared to ULI with improved therapeutic efficacy and a cost-benefit ratio significantly below the cost-effectiveness threshold (ICER \leq BGN 50,000/QALY). A probabilistic susceptibility analysis found that the probability of REN being a cost-effective therapy compared to ULI was 78%.

Key words: *uterine fibroids / therapy, therapeutic alternatives, cost-effectiveness analysis*

Въведение

Маточните фиброиди (uterine fibroids, UFs) представляват доброкачествени гладкомускулни тумори на матката. Симптомите понякога включват коремна болка, анемия и повишено кървене по време на менструация. Растежът и местоположението са основните фактори, от които зависят видът и тежестта на симптоматиката. Малка лезия може да бъде симптоматична, ако се намира в маточната кухина, докато голяма лезия от външната страна на матката

**ИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ НА ТЕРАПЕВТИЧНИТЕ
АЛТЕРНАТИВИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА
АВАНСИРАЛ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ
НА БЕЛИЯ ДРОБ С KRAS G12C МУТАЦИЯ**

***Т. Веков¹, Е. Дарачева², П. Сирашка²,
Н. Велева¹, Ж. Колев³***

*¹Факултет по фармация, Медицински университет –
Плевен*

*²Факултет по общественно здраве и здравни грижи,
Университет „А. Златаров“ – Бургас*

³Факултет „Фармация“, Медицински университет – Варна

Резюме. В резултат на увеличаващите се възможности за терапевтичен избор за лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен карцином (NSCLC) с KRAS G12C мутация след неуспех с най-малко една предходна терапевтична линия е необходимо достъпните алтернативни здравни технологии да бъдат оценени от гледна точка на сравнителната терапевтична ефикасност, безопасност и ефективност на разходите. За това е приложима оценка на здравните технологии от типа разход/ефективност. Съвременното лечение на целевата група пациенти с авансирал NSCLC KRAS G12C и с прогресия на заболяването след най-малко една предходна линия на системна терапия включва приложението на sotorasib (SOT) като монотерапия, nintedanib (NIN) в комбинация с docetaxel (DOC) или atezolizumab (ATE) в комбинация с bevacizumab (BEV), paclitaxel (PAC) и carboplatin (CAR). **Целта** на изследването е да се извърши моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи в дългосрочен план на алтернативните здравни технологии за лечение на целевата група пациенти с NSCLC KRAS G12C, за да се вземе решение коя терапия има преимущество относно терапевтичната ефикасност и ефективността на разходите. **Материал и методи.** Входящите данни в модела са измерените и оценени като клинични крайни точки в многоцентровите рандомизирани клинични изпитвания CodeBreak

100, Lume-Lung 1, IM power 150. Терапевтичните алтернативи са косвено сравнени чрез мрежов метаанализ. Силните страни на използвания модел са, че входните данни са резултат от проведени многоцентрови клинични изпитвания. Допълнителни силни страни на анализа са използването на мрежов метаанализ и косвено сравнение на различните алтернативи, което повишава външната валидност на получените резултати. Въпреки това моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план.

Резултати. Моделираните резултати за дългосрочна ефикасност са включени в мрежов метаанализ и косвено са сравнени приложимите алтернативни терапии за целевата група пациенти с NSCLC KRAS G12C. Използването на метаанализ и косвено сравнение е приложимо и подходящо поради общата алтернатива в контролните групи на клиничните изпитвания – химиотерапия. Резултатите от настоящия анализ на здравните технологии за лечение на пациенти с NSCLC KRAS G12C се потвърждават от резултатите от оценките на същите технологии, проведени в Мексико, Португалия и САЩ. **Изводите** от представения анализ са: (1) Sotorasib не е разходно ефективна терапия за лечение на пациенти с авансирал/метастазирал NSCLC KRAS G12C мутация, които са имали неуспех с поне една таргетна терапия, в сравнение с atezolizumab или nintedanib и двете в комбинация с химиотерапия. (2) Въпреки терапевтичното си превъзходство sotorasib е с твърде висока цена, за да бъде постигнат прагът за ефективност на разходите, представляващ трикратно увеличаване брутен вътрешен продукт на човек от населението в България за предходна година. (3) Необходимо е притежателят на разрешението за употреба да предостави отстъпка на платеща в цената на sotorasib не по-малко от 37%, за да бъде постигната приемлива ефективност на разходите, която е пропорционална на подобрената терапевтична ефикасност.

Ключови думи: *авансирал/метастазирал недребноклетъчен белодробен карцином, KRAS G12C мутация, съвременни терапии, sotorasib, nintedanib, docetaxel, atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel, carboplatin, здравни технологии/оценка, анализ разход/ефективност*

ECONOMIC ANALYSIS OF THERAPEUTIC ALTERNATIVES FOR THE TREATMENT OF ADVANCED NON-CELLULAR CARCINOMA OF THE LUNGS WITH KRAS G12C MUTATION

*T. Vekov¹, E. Daracheva², P. Sirashka²,
N. Veleva¹, Zh. Kolev³*

¹Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

*²Faculty of Public Health and Health Care,
University „A. Zlatarov ” – Burgas*

³Faculty of Pharmacy, Medical University – Varna

Abstract. As a result of the increasing therapeutic options for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC) with KRAS G12C mutation after failure with at least one prior therapeutic line, the available alternative health technologies need to be evaluated in terms of comparative therapeutic efficacy, safety and costs efficacy. For this, a cost-effectiveness analysis of health technologies is applicable. Current treatment of the target group of patients with advanced NSCLC KRAS G12C and disease progression after at least one prior line of systemic therapy includes the use of sotorasib as monotherapy, nintedanib in combination with docetaxel or atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin. **The aim** of the study is to model local data on long-term costs and health benefits of alternative health technologies for the treatment of the target group of patients with NSCLC KRAS G12C in order to decide which therapy has an advantage in terms of therapeutic efficacy and cost-effectiveness. **Material and methods.** The input data in the model were measured and evaluated as clinical endpoints in the multicentre randomized clinical trials CodeBreak 100, Lume-Lung 1, IM power 150. Therapeutic alternatives were indirectly compared by network meta-analysis. The strengths of the model used are that the input data are the result of multicentre clinical trials. Additional strengths of the analysis are the use of network meta-analysis and indirect comparison of different alternatives which increases the external validity of the results obtained. However, the modelling of data on health benefits and costs after the end of clinical trials creates some uncertainty about therapeutic efficacy and long-term safety. **Results.** The simulated long-term efficacy results were included in a network meta-analysis and the applicable alternative therapies for the target group of patients with NSCLC KRAS G12C were indirectly compared. The use of meta-analysis and indirect comparison was applicable and appropriate due to the common alternative in the control groups of clinical trials – chemotherapy. The results of the current analysis of health technologies for the treatment of patients with NSCLC

KRAS G12C are confirmed by the results of evaluations of the same technologies conducted in Mexico, Portugal and the United States. **The conclusions** of the presented analysis are: (1) Sotorasib is not a cost-effective therapy for the treatment of patients with advanced/metastatic NSCLC KRAS G12C mutation who have failed with at least one targeted therapy compared to atezolizumab or nintedanib in combination with chemotherapy. (2) Despite its therapeutic superiority, sotorasib is too expensive to meet the cost-effectiveness threshold, representing a threefold increase in gross domestic product per capita in Bulgaria for the previous year. (3) It is necessary for the marketing authorization holder to grant the payer a discount of at least 37% on the price of sotorasib in order to achieve an acceptable cost-effectiveness that is proportionate to the improved therapeutic efficacy.

Key words: *advanced/metastatic non-small cell lung carcinoma, KRAS G12C mutation, current therapies, sotorasib, nintedanib, docetaxel, atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel, carboplatin, health technologies/evaluation, cost-effectiveness analysis*

Въведение

Недребноклетъчният карцином на белия дроб (non-small cell lung cancer, NSCLC) е всеки вид епителен белодробен карцином, различен от дребноклетъчен.

NSCLC представлява 85% от всички видове карциноми на белия дроб. Най-често срещаните видове NSCLC са плоскоклетъчен, голямклетъчен и аденокарцином [1].

По данните на Българския национален раков регистър през 2017 г. заболяемостта от рак на белия дроб е 53,4/100 000 население (приблизително 3800 новодиагностицирани пациенти годишно). От тях над 65% са III и IV стадий на заболяването. Регистрираната смъртност е 48,1/100 000 население (3475 смъртни случая годишно). Заболяемостта и смъртността при мъжете са значително по-високи от тези при жените. Релативната петгодишна преживяемост на българските пациенти е 6,5% и е с 6,1% по-ниска от същия показател за другите страни от ЕС [4].

KRAS мутациите са най-често срещаният онкогенен двигател в NSCLC, представляващ приблизително 20-25% от случаите [2]. Мутацията се открива почти изключително при аденокарцином и се локализира при 90% от пациентите пушачи. NSCLC KRAS G12C мутация засяга приблизително 12% от целевата популация [5].

ОБЗОРИ

REVIEWS

ДЕМОГРАФСКИ ПОСЛЕДСТВИЯ, ПРЕДИЗВИКАНИ ОТ COVID ПАНДЕМИЯТА В БЪЛГАРИЯ

В. Толчков

*Национален център по заразни и паразитни болести –
София*

Резюме. Пандемията, причинена от SARS-CoV2, доведе до коренна промяна в начина на живот в целия свят, в това число и в България, явявайки се фактор за глобални промени в икономиката, политиката, здравната система и всички сфери от ежедневието. Целта на настоящото проучване бе да се определи въздействието на COVID-19 пандемията в България върху основните демографски показатели в страната. Бяха събрани, обобщени и анализирани официални данни от държавни институции и научни организации (основно Националният статистически институт и Министерството на здравеопазването на Република България), като раждаемост, смъртност и миграция по време на пандемията и преди нея. Изследвахме ефекта на COVID пандемията върху демографските показатели. Използваната информация в настоящата статия бе събрана изцяло онлайн. Бяха установени редица демографски рекорди за последните десетилетия, като раждаемост, смъртност, външна и вътрешна миграция и тенденции на урбанизация. В съвременната история на България не е наблюдаван подобен демографски кризисен период, повлиян от епидемия.

Ключови думи: COVID-19, пандемия, демография, субурбанизация

DEMOGRAPHIC CONSEQUENCES CAUSED BY THE COVID-19 PANDEMIC IN BULGARIA

V. Tolchkov

National Center of Infectious and Parasitic Diseases – Sofia

Abstract. The pandemic caused by SARS-CoV2 led to a radical change in the lifestyle worldwide and in Bulgaria in particular being a factor for global changes in the economic, politics, health system and everyday life. The aim of this study was to determine the impact of the COVID-19 pandemic in Bulgaria

on the main demographic parameters in the country. Official demographic data mainly from the National Statistics Institute and the Ministry of Health of the Republic of Bulgaria like the birth, mortality and migration rates were collected, summarized and analyzed for the periods during the pandemic and before it. We investigated the COVID-19 pandemic effect on demographic data. The information used in this study was obtained from online sources. In the modern history of Bulgaria, a similar demographic crisis period affected by epidemic has never been observed.

Key words: COVID-19, pandemic, demographic records in Bulgaria, suburbanization

Въведение

В края на 2019 година в китайския град Ухан бе идентифициран неизвестен представител на вирусното семейство Coronaviridae. Сред инфектираните пациенти вирусът предизвиква симптоми с различна тежест, като при някои се стига до тежко протичаща пневмония и смърт [1]. Вирусът беше назван SARS-CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2), а предизвиканото от него заболяване – COVID-19 (Corona Virus Disease 2019). За няколко месеца той се разпространи в целия свят, довеждайки до световна пандемия. Клинично много от заразените лица са безсимптомни или с леки симптоми. Леталитетът от заболяването е между 0.1% в държави като Бурунди и Бутан до 6.4% в Перу към момента на подготовката на тази статия [2, 3, 4].

Здравни и демографски последици от пандемията за България

По данни на СЗО България е сред най-тежко засегнатите от COVID-19 страни [5]. В България се наблюдава негативна тенденция към ръст на смъртността и спад на раждаемостта [6]. През предпандемичната 2019 година България излиза на първо място в света по общ коефициент на смъртност – 15.5‰ [7]. През първата година от пандемията – 2020 г., този трагичен световен рекорд бе „подобрен“ по категоричен начин, достигайки стойности от 18‰ [8]. Ако през първото полугодие на 2020 г. имаше дори лек спад на смъртността спрямо същия период на 2019, то през второто полугодие бе наблюдаван драстичен ръст. Най-големият пик на смъртност бе в края на ноември и началото на декември 2020, като стойностите от средно 2000 на седмица бяха двойно

ИСТОРИЯ НА МЕДИЦИНАТА

HISTORY OF MEDICINE

ALPHONSE LAVERAN – ОТ МИКРОСКОПА ДО МАЛАРИЙНИТЕ ПЛАЗМОДИИ

R. Комитова

Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, МУ – Пловдив

Резюме. Маларията засяга човечеството от древни времена, като първите писмени следи датират от 2700 г. пр. н. е. в Китай. Значителни изследвания започват след 1880 г. в резултат на работата на двама военни лекари. Alphonse Laveran в Африка проследява пигментираните телца в кръвта на пациентите с малария и открива, че причинителите са протозои. По-късно Ronald Ross в Индия доказва, че протозоите се предават от комари. Дватамата са удостоени с Нобелова награда по физиология или медицина – Ronald Ross през 1902 г., а Alphonse Laveran през 1907 г. И двамата са първи с оригинална теория или откритие, но в същото време оценяват приоритета и отдават почит един на друг.

Ключови думи: *малария, плазмодии, комари, Alphonse Laveran*

ALPHONSE LAVERAN – FROM THE MICROSCOPE TO MALARIAL PLASMODIA

R. Komitowa

Department of infectious disease, parasitology and tropical medicine, MU – Plovdiv

Abstract. Malaria has affected mankind since ancient times, with the first written records dating back to 2700 BC in China. Significant research began after 1880 as a result of the work of two military physicians. Alphonse Laveran in Africa tracked pigmented bodies in the blood of malaria patients and found that the causative agents were protozoa. Ronald Ross in India later proved that protozoa were transmitted by mosquitoes. Both were awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine – Ronald Ross in 1902, and Alphonse Laveran in 1907. Both were the first with an original theory or discovery, but at the same time appreciated the priority and paid tribute to each other.

Key words: *malaria, protozoa, mosquitoes, Alphonse Laveran*