

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСОБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВОРИКОНАЗОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА

Н.Н. Клишко¹, А.С. Колбин², О.А. Королева²

¹Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии, СПб МАПО, Санкт-Петербург

²Лаборатория клинической фармакологии Медицинского лечебно-диагностического учебно-научного центра, СПбГУ, Санкт-Петербург

Cost-effectiveness of Voriconazole in treatment of invasive aspergillosis

N.N. Climko¹, A.S. Colbin², O.A. Coroleva²

¹Department of clinical mycology, allergology and immunology, Saint-Petersburg Medical Academy of Post-Graduate Education

²Department of Clinical Pharmacology, Medical Diagnostic Centre, Saint-Petersburg University

Резюме. Инвазивный аспергиллез (ИА) – распространенное инфекционное осложнение у иммунокомпрометированных больных, которое отличается тяжестью клинических проявления и высокой летальностью. Авторы впервые в российских экономических условиях провели клинико-экономическое исследование применения вориконазола для лечения ИА в сравнении с альтернативными методами лечения. При помощи методов математического моделирования рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость лечения ИА, с учетом таких показателей, как эффективность лечения ИА и вероятность связанной с ИА смерти в каждой группе лечения. Проведенный клинико-экономический анализ показал, что использование вориконазола для лечения ИА является фармакоэкономически целесообразным.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, клинико-экономический анализ, вориконазол.

Abstract. Invasive aspergillosis (IA) is widespread infectious complication in immunodeficient patients, characterized by severe clinical manifestations and high mortality. This article presents the first case of pharmacoeconomical analysis of Voriconazole in treatment of IA compared with alternative therapies in Russia. Using mathematic modeling methods, we evaluated total costs (including costs of IA treatment), clinical effectiveness and IA-related mortality in each therapy group. Obtained results showed the dominating of Voriconazole because of its high effectiveness and lower costs compared with caspofungine or amphotericin B. Total costs of therapy with Voriconazole were up to 30 % lower compared with caspofungine and up to 70 % lower compared with amphotericin B. Performed univariate sensitivity analysis showed that cost-effectiveness of anti-IA treatment depends mostly on clinical effectiveness of antimycotics rather than drug costs. Thus, treatment with Voriconazole is cost-effective in IA patients.

Key words: Invasive aspergillosis, cost-effectiveness, voriconazole.

Введение

Инвазивный аспергиллез (ИА) – одно из распространенных инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов. Наиболее часто ИА возникает у онкогематологических больных, реципиентов трансплантатов органов и тканей, а также пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры [1, 2]. Данный инвазивный микоз отличается прогрессирующим течением с преимущественным поражением легких и быстрым развитием гематогенной диссеминации и генерализации инфекционного процесса [3]. Для ИА характерна чрезвычайно высокая атрибутивная летальность – от 36 до 90% [4].

Учитывая тяжесть клинических проявлений ИА и высокую летальность, обязательным условием

успешного лечения является рациональное применение противогрибковых лекарственных средств. Согласно современным клиническим рекомендациям, препаратом выбора для лечения ИА является вориконазол, альтернативными средствами – каспофунгин, липидные варианты амфотерицина В и позаконазол, а также комбинации антимикотиков. «Стандартный» амфотерицин В деоксихолат рекомендуют использовать по экономическим причинам [2, 3, 5]. При этом, согласно современным рекомендациям по рациональной фармакотерапии, максимальная эффективность и минимальная токсичность лекарств должны сочетаться с наименьшей стоимостью лечения [6]. В нашей стране клинико-экономических исследований лечения ИА не проводили. В то же время результаты зарубежных

экономических расчетов, в отличие от клинических, нельзя экстраполировать на отечественную клиническую практику из-за существенных различий в ценообразовании на медицинские услуги, цен на лекарства, оплаты труда медперсонала [7].

Цель исследования

Оценить клинико-экономическую целесообразность лечения инвазивного аспергиллеза вориконазолом в сравнении с альтернативными методами лечения.

Материалы и методы исследования

При проведении клинико-экономического анализа использовали отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [7]. При проведении клинико-экономической оценки использовали два метода: описательный анализ и собственно фармакоэкономический анализ [6-9]. Под описательным анализом понимали метод определения стоимости болезни (cost of illness – СБ). Формула для расчета СБ = сумма прямых затрат (ПЗ). При проведении собственно фармакоэкономического анализа применяли определение эффективности затрат (cost-effectiveness – CER). Формула определения эффективности затрат: $CER = ПЗ / ЭФ$ (прямые затраты при ИА, деленные на эффективность лечения ИА). При превышении эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов лечения ИА по сравнению с другим режимом лечения ИА проводили инкрементальный анализ, по формуле: $ПЗ^1 \text{ метода лечения} - ПЗ^2 \text{ метода лечения} / ЭФ^1 \text{ метода лечения} - ЭФ^2 \text{ метода лечения}$.

Цель данного анализа – определение дополнительных затрат (стоимости) для лечения 1 случая ИА [6–9]. При проведении вероятностного анализа чувствительности применяли показатель «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), который рассчитывали как трехкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [10, 11].

Основным методологическим подходом при проведении исследования было моделирование [6, 8]. При построении «модели анализа решений» использовали рекомендации Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2003) [12].

Структура модели

Для клинико-экономической оценки лечения ИА вориконазолом в сравнении с альтернативными методами лечения использовали модель анализа решений. Модель была основана на рекомендациях по лечению ИА Американского общества инфекционистов и данных из дополнительных источников

[2, 5, 13–18]. Структура модели представлена на рисунке 1. Популяционные данные пациентов (вес, пол, возраст, диагноз фонового заболевания, риск развития ИА), эффективность лечения ИА, вероятность связанной с ИА смерти (атрибутивная летальность или ИА-ассоциированная летальность) были взяты из соответствующих клинических исследований (табл. 1).

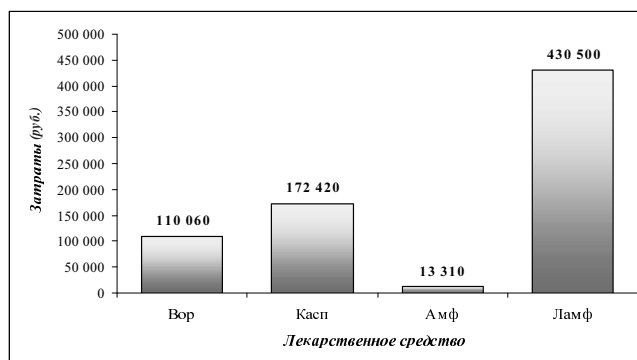


Рис. 1. Затраты, связанные со стартовой терапией ИА, в расчете на одного пациента (стоимость лечения в первые 10 дней)

Модель начиналась с выбора лечения ИА противогрибковым лекарственным средством (см. рис. 1).

Средством стартового лечения ИА был вориконазол (в/в 6 мг/кг каждые 12 ч, затем 4 мг/кг каждые 12 ч в/в первые 7 дней, а затем перорально 200 мг дважды в день) [14]. Средствами альтернативного лечения ИА были амфотерицин В (1,0–1,5 мг/кг/сутки в/в), амфотерицин В липидный комплекс (5 мг/кг/сутки в/в) и каспофунгин (50 мг/сутки в/в) [2, 5, 13–16].

Если стартовое лечение было неэффективно в течение 10 дней и прогрессировал ИА, пациент получал либо альтернативное лечение, либо комбинированную терапию ИА (вориконазол 6 мг/кг каждые 12 ч, затем 4 мг/кг каждые 12 часов в/в первые 7 дней, затем 200 мг дважды в день + каспофунгин 50 мг/сутки в/в); либо терапию резистентных форм ИА (позаконазол 800 мг/сутки) [15–19]. При этом моделировали ситуацию, в которой больной получал один из вариантов лечения. Процентное распределение между группами лечения ИА было проведено из расчета 50% согласно данным рекомендаций по лечению ИА Американского общества по инфекционным болезням [2].

Если было выбрано альтернативное лечение ИА, в случае положительного клинико-микологического результата, при стабилизации состояния или при невозможности вводить какой либо антимикотик из-за развития нежелательных явлений, пациентам назначали итраконазол в растворе через рот (2,5 мг/кг дважды в сутки) [20].

Показатели и источники данных для клинико-экономической оценки лечения ИА у взрослых пациентов с выраженной нейтропенией на фоне ОМЛ или МДС

Параметры модели	Оценка показателя (диапазон, был использован при проведении анализа чувствительности)	Источник данных
<i>Эффективность стартовой терапии ИА (%)</i>		
Вориконазол	0,53	14
<i>Эффективность альтернативной терапии ИА (%)</i>		
Амфотерицина В липидный комплекс	0,42	15
Амфотерицин В	0,32	12
Каспофунгин	0,33	16
<i>Эффективность терапии резистентных форм ИА (%)</i>		
Вориконазол + каспофунгин	0,39	17;18
Позаконазол 800 мг/сутки	0,42	19
<i>Эффективность лечения ИА после стартовой или альтернативной терапии (%)</i>		
Амфотерицин В, а затем итраконазол	0,32	20
Амфотерицин В липидный комплекс, а затем итраконазол	0,27	21; 22
Вориконазол в/в, а затем вориконазол через рот	0,65	16
Каспофунгин, а затем итраконазол	0,32	20; 22
<i>Стоимость (руб)</i>		
<i>Стоимость антимикотика (в день)</i>		
Амфотерицин В	1331 ¹	23
Вориконазол в/в	14000 ²	23
Вориконазол per os	4020 ³	23
Итраконазол	503 ⁴	23
Каспофунгин	17242 ⁵	23
Амфотерицина В липидный комплекс	43050 ⁶	23
Позаконазол	7789 ⁷	23
<i>Длительность лечения ИА (дни)</i>		
<i>Общая длительность (дни)</i>	60 – 90	2; 5
Амфотерицин В	16,5 (15 – 18)	2; 20
Вориконазол в/в	7	2; 20
Вориконазол per os	83 для эффективной терапии и 84 для комбинации с каспофунгином), а также 80 дней после неэффективности амфотерицина В	2;14
Амфотерицина В липидный комплекс в/в	28 (24 – 32)	2; 20
Каспофунгин (дни)	Сначала 10 дней, а затем при эффективной терапии 70 и затем 10 дней итраконазол и после неэффективной терапии амфотерицином В – 80 дней	16
Позаконазол	80	18
Итраконазол, после липидный комплекс амфотерицина В в/в	62(32 – 62)	20
Итраконазол, после амфотерицина В в/в	74(44 – 74)	20
Итраконазол, после каспофунгина В в/в	10	20
<i>Стоимость центрального венозного катетера/длительного стояния</i>	6000	8
<i>Диагностика и лечение нежелательных явлений (руб)</i>	23	
Биохимический анализ крови	1000/3 дня	23

Параметры модели	Оценка показателя (диапазон, был использован при проведении анализа чувствительности)	Источник данных
<i>Только для липидного комплекса амфотерицина В (руб)</i>		
Анальгин 50% 2мл + димедрол 1% 1 мл	15	23
До и после инфузии в/в до 300 мл физиологического раствора	10	23
Коррекция уровня электролитов	10	23
Дисконт	5%	6; 7
ВВП (руб)	232 302	10
Порог готовности общества платить (руб)	697 000	10; 11

¹ Фунгизон, фл. 50 мг.

² Вифенд[®], лиоф. д/инф. фл. 200м г.

³ Вифенд[®], таб. п/обол. 200 мг № 14.

⁴ Орунгал, фл. 10мг/мл 150мл № 1.

⁵ Кансидас, лиоф. динф. 50 мг фл. 10 мл.

⁶ Амфолип, фл. 5 мг/мл 10 мл № 1

⁷ Ноксафил, сусп д/приема внутрь 40 мг/мл, 105 мл.

Источники данных для математического моделирования

Оценочная модель определяла стоимость болезни (СБ), вероятность эффективного лечения ИА и летальности, связанной с ИА. Результаты модели включали общую стоимость лечения и стоимость ИА. В таблицах 1 и 2 суммировали все параметры модели и источники данных.

Характеристика затрат.

Стоимость лечения инвазивного аспергиллеза

Был составлен перечень ПЗ (см. табл. 1 – 2): клинико-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза ИА; затраты на антимикотик при лечении ИА; затраты на введение антимикотика; затраты на диагностику и лечение нежелательных явлений.

При диагностике ИА в ПЗ учитывали: консультации специалистов (офтальмолога, клинического

миколога, клинического фармаколога); компьютерно-томографическое исследование головного мозга, пазух носа, легких, почек, печени; посевы и микроскопию мокроты, отделяемого из пазух носа (см. табл. 1 – 2).

При составлении ПЗ на одно введение антимиотика, помимо его цены из расчета мг/кг, также учитывали стоимость растворов, систем, катетеров, перевязочного материала. Затраты на приобретение амфотерицина В, вориконазола, итраконазола, каспофунгина, липидного комплекса амфотерицина В и позаконазола оценивали на основании данных «Фарминдекс» [23].

Эффективность лечения инвазивного аспергиллеза

Основными показателями эффективности лечения ИА были:

1) частота эффективного лечения ИА при использовании различных антимикотиков;

Таблица 2

Лечебно-диагностические процедуры при ИА

Показатель	Значение (диапазон) ¹ , руб.	Средняя частота	Источник
Койко-день при ОМЛ и МДС	2175 (2000 – 2500)	90	24
Консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога)	300 (205 – 400)	12	2; 25; 26
Компьютерно-томографическое исследование легких	4000 (3500 – 5000)	6	2; 25; 26
Компьютерно-томографическое исследование пазух носа	4000 (3500 – 5000)	6	2; 25; 26
Определение антигена Aspergillus (галактоманна) в сыворотке крови	1500 (1200 – 2000)	3	2; 25; 26
Микроскопия и посев мокроты, отделяемого из носа	1000 (700 – 1200)	3	2; 25; 26
Бронхоскопия	900 (800 – 1100)	2	2; 25; 26

¹ Усредненные показатели РФ по данным поисковых систем, в т. ч. прайс-лист Городской клинической больницы им. С.П. Боткина, Москва.

2) летальность от ИА при использовании различных антимикотиков.

Предполагали, что продолжительность эффективного лечения ИА составляет 60 – 90 дней [2].

*Клинико-экономический анализ.
Основной сценарий*

Стоимость болезни оценивали для каждой стратегии лечения ИА. Если менее дорогостоящая стратегия также была более эффективной, то ее считали доминирующей альтернативой. Для случая, когда более дорогая альтернатива также была более эффективной, проводили инкрементальный анализ путем расчета инкрементального коэффициента стоимость-эффективность (ICER) по формуле – отношение возрастающей стоимости, разделенной на возрастающую эффективность. Все затраты были дисконтированы в размере 5% за каждый год.

Альтернативный сценарий

Был проведен альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИА была равноценной во всех группах – 0,32.

Анализ чувствительности

Были проведены многократные односторонние исследования чувствительности, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность препарата и затраты. Это было сделано с помощью изменения параметров по одному от 75 до 125% их ценностей от полученного результата и вычисления рентабельности.

Анализ клинико-экономических исследований, проведенных по данной теме

Для выявления сравнительных данных клинико-экономических исследований по лечению ИА был проведен анализ литературы. Применяли базы данных PubMed (на апрель 2009 г.) и PharmacoEconomics & Outcomes News (на апрель 2009 г.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: cost; cost-effectiveness; economic evaluation; invasive aspergillosis; voriconazole.

Результаты исследования.

Основной сценарий

Стартовое лечение.

Анализ «затраты – эффективность»

На рисунке 2 отражена предполагаемая стоимость стартового лечения ИА (при назначении вориконазола, каспофунгина, амфотерицина В и липидного комплекса амфотерицина В) из расчета на одного пациента. При сравнительном анализе не учитывали затраты на стационар, так как они были одинаковы (анализировали первые 10 дней) для

всех четырех стратегий стартового лечения и составляли в среднем 28 850 руб. в расчете на одного человека.

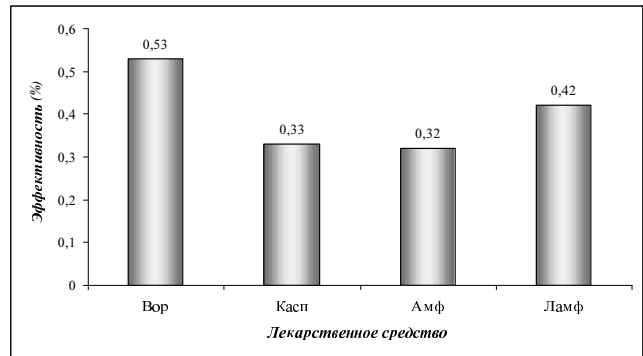


Рис. 2. Эффективность стартовой терапии ИА

Как видно из представленных на рисунке 1 данных, наиболее затратной оказалась стратегия лечения с применением амфотерицина В липидного комплекса (430 500 руб), а наименее – стратегия лечения амфотерицином В (13 310 руб). Стоимость лечения каспофунгином и вориконазолом составила 172 420 и 110 060 руб, соответственно.

На рисунке 2 отражена эффективность стартовой терапии при назначении одного из четырех видов лечения ИА.

Как видно из представленных на рисунке 3 данных, наиболее эффективной стартовой терапией ИА было применение вориконазола (53%), а наименее – амфотерицина В (32%).

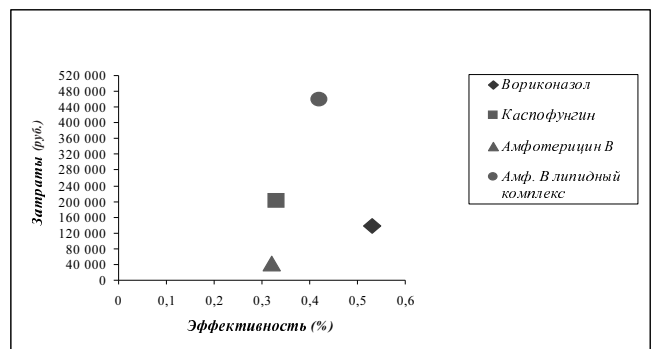


Рис. 3. Соотношение показателя «затраты – эффективность» при стартовой терапии ИА

Как видно из представленных на рисунке 4 данных, стратегия стартового лечения вориконазолом была эффективнее и менее затратной, чем применение каспофунгина и липидного комплекса амфотерицина В, то есть стратегия с применением вориконазола доминировала.

Так как вориконазол был более дорогим средством и более эффективным, чем амфотерицин В,

был проведен инкрементальный анализ путем расчета инкрементального коэффициента «стоимость – эффективность» (ICER).

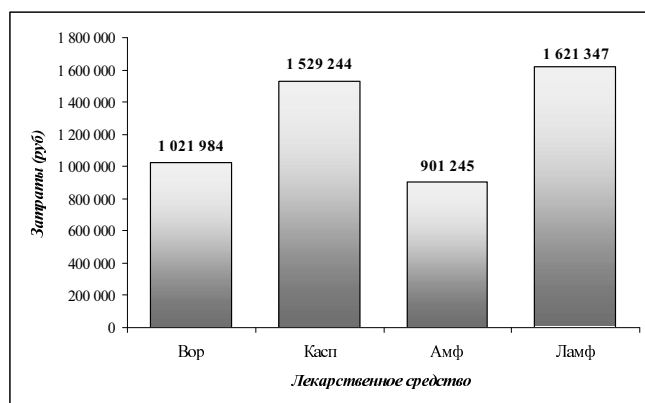


Рис. 4. Затраты, связанные с лечением ИА, в расчете на одного пациента

Как видно из представленных в таблице 3 данных, разница в эффективности между вориконазолом и амфотерицином В была 21%, а инкрементальная стоимость – 96 750 руб. (на одного пациента). В результате ICER в связи со стартовым лечением ИА вориконазолом в сравнении с амфотерицином В оценивали как 460 714 руб за одного дополнительного вылеченного пациента.

Таблица 3

Показатели эффективности и инкрементальный коэффициент (ICER) при стартовой терапии ИА вориконазолом в сравнении с амфотерицином В

Лекарство	Стоимость, руб.	Инкрементальная стоимость	Эффективность	Прирост эффективности	ICER
Вориконазол	138 910	96 750	0,53	0,21	460 714
Амфотерицин В	42 160		0,32		

Сравнительный анализ полных курсов лечения ИА.

Анализ «затраты – эффективность»

На рисунке 5 отражена предполагаемая стоимость полного курса лечения ИА при выборе каждой из четырех стратегий (при назначении лекарственных средств – вориконазола, каспофунгина, амфотерицина В, амфотерицина В липидного комплекса) из расчета на одного пациента.

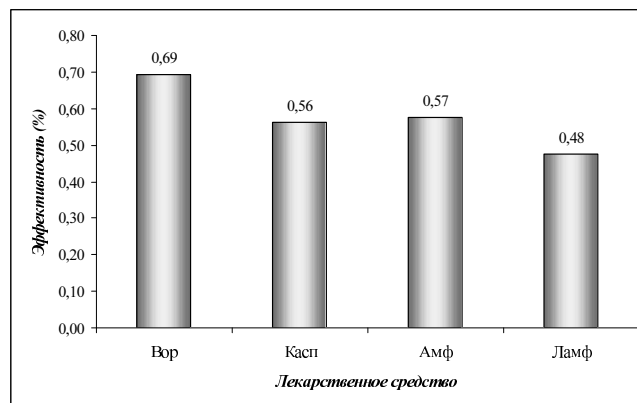


Рис. 5. Эффективность лечения ИА

При сравнительном анализе лечения ИА учитывали затраты на пребывание в стационаре, но они были одинаковы для всех четырех стратегий стартового лечения и составляли в среднем 259 650 руб. в расчете на одного человека.

Как видно из представленных на рисунке 4 данных, наиболее затратной оказалась стратегия лечения ИА с применением липидного комплекса амфотерицина В (1 621 347 руб), а наименее – стратегия лечения с применением амфотерицина В (901 245 руб). Установлено, что стоимость лечения при выборе стратегии с вориконазолом незначительно превышала стоимость лечения ИА с применением амфотерицина В, а именно 1 021 984 и 901 245 руб, соответственно.

На рисунке 5 отражена эффективность терапии при назначении одного из четырех видов терапии.

Как видно из представленных на рисунке 6 данных, наиболее эффективной терапией было применение вориконазола (69%).

Как видно из представленных на рисунке 6 данных, стратегия лечения ИА вориконазолом была более эффективной и менее затратной, чем стратегии лечения каспофунгином и липидным комплексом амфотерицина В, то есть доминировала.

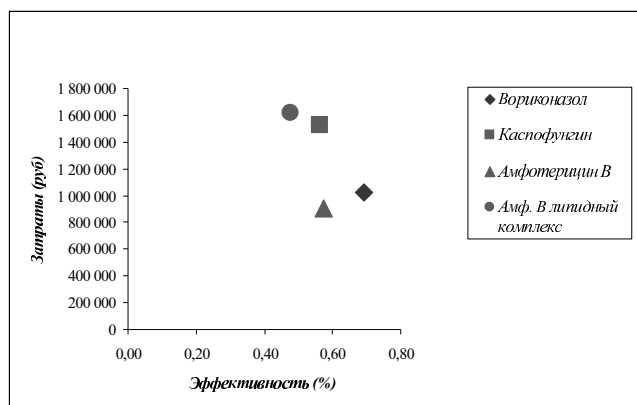


Рис. 6. Соотношение показателя «затраты – эффективность» при лечении ИА

Так как вориконазол был более дорогим средством и более эффективным, чем амфотерицин В, был проведен инкрементальный анализ путем расчета инкрементального коэффициента стоимость – эффективность (ICER).

Таблица 4

Показатели эффективности и инкрементальный коэффициент (ICER) для лечения ИА вориконазолом в сравнении с амфотерицином В

Лекарство	Стоимость, руб.	Инкрементальная стоимость	Эффективность	Прирост эффективности	ICER
Вориконазол	1 021 984	120 739	0,69	0,12	1 029 094
Амфотерицин В	901 245	–	0,57	–	

Как видно из представленных в таблице 4 данных, разница в эффективности между вориконазолом и амфотерицином В была 12%, а инкрементальная стоимость – 120 739 руб. (на одного пациента). В результате ICER для стратегии лечения ИА, которая начинается с применения вориконазола по сравнению со стратегией, где стартовая терапия проводится амфотерицином В, оценивали как 1 029 094 руб. за одного дополнительного вылеченного пациента.

Анализ стратегий лечения ИА после неэффективной стартовой терапии

Для случаев неэффективного применения в качестве стартовой терапии амфотерицина В в модели рассматривали применение вориконазола, позаконазола и каспофунгина, а также комбинацию каспофунгина и вориконазола. Поддерево представлено на рисунке 7.

Как видно из представленных в таблице 5 данных, лечение вориконазолом эффективнее и значительно дешевле остальных вариантов лечения, что позволяет сделать вывод о том, что назначение вориконазола наиболее целесообразно для лечения ИА после неэффективной стартовой терапии амфотерицином В.

Для случаев неэффективного применения в качестве стартовой терапии вориконазола, каспофунгина и липидного комплекса амфотерицина В модель предполагала дальнейшую замену препаратов стартовой терапии на позаконазол или комбинацию каспофунгина с вориконазолом. Поддерево представлено на рисунке 8.

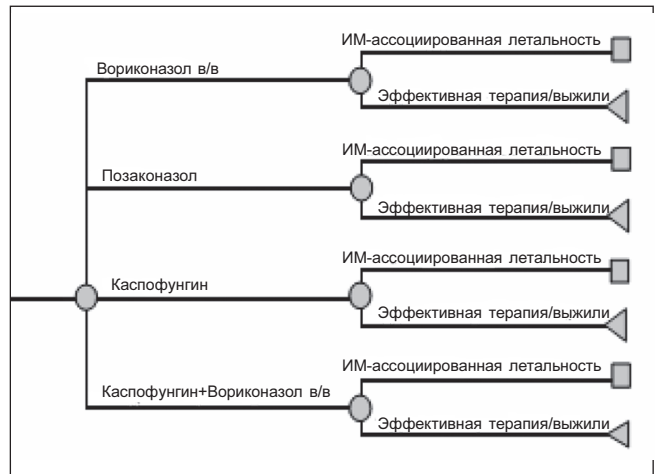


Рис. 7. Поддерево возможной терапии для случая неэффективности стартовой терапии амфотерицином В

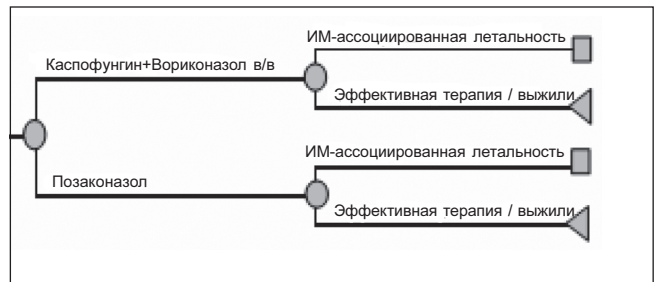


Рис. 8. Поддерево возможной терапии для случая неэффективности стартовой терапии

Таблица 5

Показатели эффективности и затраты для лечения ИА после неэффективной стартовой терапии амфотерицином В

Лекарство	Стоимость, руб.	Увеличение затрат (в сравнении с вориконазолом)	Эффективность	Снижение эффективности (в сравнении с вориконазолом)
Вориконазол*	552 400	–	0,53	–
Позаконазол	853 920	301 520	0,42	– 0,11
Каспофунгин	1 690 668	1 138 268	0,33	– 0,2
Каспофунгин + вориконазол	1 931 760	1 379 360	0,39	– 0,14

* Вориконазол в таблетках.

Расчет представлен в таблице 6. Как видно из представленных данных, сравнение этих двух стратегий позволяет сделать вывод о том, что применение позаконазола более экономически целесообразно, чем применение комбинации вориконазола с каспофунгином, так как эта стратегия эффективнее и дешевле.

Таблица 6
Показатели эффективности и затраты для лечения ИА после неэффективной стартовой терапии

Лекарство	Стоимость, руб.	Увеличение затрат	Эффективность	Прирост эффективности
Вориконазол + каспофунгин	2 012 268	1 158 348	0,39	–
Позаконазол	853 920	–	0,42	0,03

Альтернативный сценарий

Был разработан альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИА вориконазолом, каспофунгином, амфотерицином В и липидным комплексом амфотерицина В была равноценной во всех группах – 0,32.

Как видно из представленных в таблице 7 данных, при разнице в эффективности 3% и инкрементальной стоимости 306 161 руб. на пациента для стратегии лечения ИА, которая начинается с применения вориконазола, по сравнению со стратегией, где стартовая терапия проводится амфотерицином В, соотношение ICER (инкрементальный коэффициент эффективности затрат) оценивается как 11 809 484 руб. за одного дополнительно вылеченного пациента. При расчете альтернативного анализа, когда моделировали одинаковую эффективность лечения ИА вориконазолом и амфотерицином В затраты, необходимые для выздоровления одного дополнительного пациента в стратегии лечения ИА, начинающейся с применения вориконазола, превышали порог готовности общества платить для РФ (697 000 руб.).

Как видно из представленных на рисунке 9 данных, эффективность трех стратегий лечения ИА (вориконазол, каспофунгин и амфотерицин В липидный комплекс) сравнима. Однако по затратам применение вориконазола было предпочтительнее. Стратегия лечения ИА, начинающаяся с применения амфотерицина В, несмотря на более низкую стоимость, сопровождается снижением эффективности лечения.

Таблица 7

Показатели эффективности, стоимости и инкрементальный коэффициент (ICER) для лечения вориконазолом в сравнении с амфотерицином В

Лекарство	Эффективность	Стоимость курса, руб.	Прирост издержек, руб.	ICER
Вориконазол	0,57	1 207 406	–	11 809 484
Каспофунгин	0,57	1 528 745	– 321 339	
Амфотерицин В	0,54	901 245	306 161	
Липидный комплекс амфотерицина В	0,57	1 656 942	– 449 536	

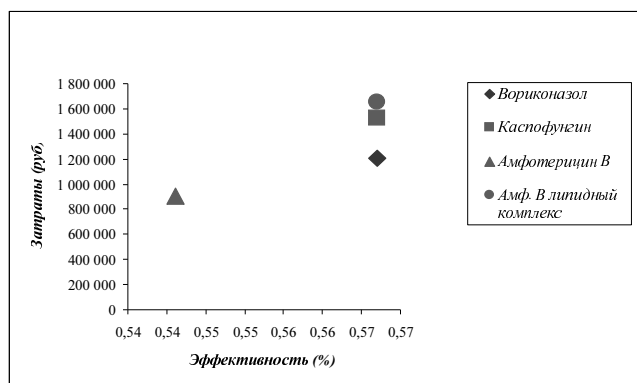


Рис. 9. Соотношение показателя «затраты – эффективность» лечения ИА

Анализ чувствительности

Односторонний анализ чувствительности. В таблице 8 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности таких показателей, как эффективность лечения ИА вориконазолом в сравнении с амфотерицином В и стоимость лечения ИА.

Как видно из представленных в таблице 8 данных, показатель эффективности затрат при лечении ИА был наиболее чувствителен к изменению эффективности лекарственного средства. Изменение затрат, связанных с закупочной ценой на лекарство, оказывает меньшее влияние на результаты модели.

Анализ клинико-экономических исследований по лечению инвазивного аспергиллеза

За период с 1966 по 2009 гг. было проведено 5 клинико-экономических исследований лечения ИА. Некоторые характеристики этих исследований представлены в таблице 9.

Таблица 8

Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения вориконазола в сравнении с амфотерицином В

Параметр	Базовое значение	Отклонение в меньшую сторону*	Отклонение в большую сторону*	ICER для отклонения в меньшую сторону	ICER для отклонения в большую сторону	Величина отклонения ICER
Эффективность вориконазола	0,53	0,398	0,662	4 050 366	21 288	4 029 078
Эффективность амфотерицина В	0,32	0,24	0,4	267 526	2 794 240	2 526 714
Стоимость вориконазола	14 000/4 020	10 500/3 015	17 500/5 025	496 479	1 561 708	1 065 229
Стоимость амфотерицина В	1331	998	1663,7	1 062 901	995 287	67 614

* Значения вычисляли как отклонения $\pm 25\%$ от значений модели.

Таблица 9

Клинико-экономические исследования лечения ИА

Авторы, год	Страна	Дизайн исследования	Противогрибковые средства	Измеряемые показатели
Lewis J., 2005 [27]	США	Проспективное	Амфотерицин В Вориконазол	Стоимость лечения ИА
Jansen J., 2005 [28]	Нидерланды	Аналитическая модель (моделирование)	Амфотерицин В Вориконазол Итраконазол	Стоимость лечения ИА; СЕА
Garbino J., 2006 [29]	Швейцария	Аналитическая модель (моделирование)	Амфотерицин В Вориконазол	Стоимость лечения ИА; СЕА
Jansen J., 2006 [30]	Германия	Аналитическая модель (моделирование)	Амфотерицин В Вориконазол	Стоимость лечения ИА; СЕА
Ament A., 2007 [31]	Нидерланды	Аналитическая модель (моделирование)	Амфотерицин В Вориконазол Каспофунгин Липосомальный Амфотерицин В	Стоимость лечения ИА; СЕА

Исследования в основном проводили в виде математического моделирования. Изучаемыми средствами для лечения ИА были преимущественно амфотерицин В и вориконазол. Только в одном исследовании анализировали также применение каспофунгина и липосомального амфотерицина В. Во всех исследованиях была показана клинико-экономическая целесообразность применения вориконазола для лечения ИА, несмотря на более высокие затраты на приобретение препарата по сравнению с амфотерицином В.

Обсуждение

Инвазивный аспергиллез – тяжелая инфекция, которая возникает у различных категорий иммунокомпрометированных больных. Внедрение новых медицинских технологий привело к росту количества пациентов с вторичными иммунодефицитами и увеличению частоты ИА [1, 2, 3]. В контролируемых клинических исследованиях установлено, что

препаратом выбора для лечения ИА является вориконазол [2, 5]. В то же время количество клинико-экономических исследований лечения ИА невелико, а в нашей стране их не проводили.

Авторы впервые в российских экономических условиях провели клинико-экономическое исследование использования вориконазола для лечения ИА в сравнении с альтернативными методами лечения. Необходимо также отметить, что по количеству различных вариантов лечения ИА аналогичных исследований в доступных базах данных не выявлено. В зарубежных клинико-экономических исследованиях чаще всего анализировали применение амфотерицина В или вориконазола [27, 29, 30], амфотерицина В, вориконазола или итраконазола [28], амфотерицина В, вориконазола, каспофунгина или липосомального амфотерицина В [31].

В настоящем исследовании при помощи методов математического моделирования была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость

лечения ИА, с учетом таких показателей, как эффективность лечения ИА и вероятность связанного с ИА летального исхода (атрибутивная летальность или ИА — ассоциированная летальность) в каждой группе лечения [9]. Как и во всех проведенных зарубежных клинико-экономических исследованиях, при моделировании анализировали результаты лечения ИА в течение 12 недель [27 — 31].

В качестве альтернативного лечения ИА использовали применение амфотерицина В, липидного комплекса амфотерицина В или каспофунгина. При неэффективности стартового лечения ИА анализировали также применение комбинированной терапии (вориконазол и каспофунгин) и терапию резистентных форм ИА (позаконазол). Моделировали ситуацию, в которой после эффективного начального альтернативного лечения ИА пациенты в дальнейшем получали итраконазол в растворе через рот.

Выводы проведенного исследования основаны на «определенных предположениях» (conservative assumptions) и на результатах анализа чувствительности.

В результате анализа стоимости стартового лечения ИА показано, что наиболее затратной оказалась стратегия лечения с применением липидного комплекса амфотерицина В (430 500 руб.), а наименее — стратегия лечения амфотерицином В (13 310 руб.). Затраты на вориконазол при стартовой терапии ИА были на 88% дороже, чем затраты на амфотерицин В. Полученные данные согласуются с данными проведенного проспективного клинико-экономического анализа, в котором разница между вориконазолом и амфотерицином В была 94% [27].

В то же время наш анализ, как и проведенные зарубежные исследования, свидетельствует о том, что наиболее эффективной стартовой терапией ИА является применение вориконазола, а наименее эффективной — использование амфотерицина В. Анализ основного сценария дает возможность предположить, что режим стартового лечения ИА вориконазолом является одновременно более эффективным и менее затратным, по сравнению со стратегиями лечения ИА каспофунгином или липидным комплексом амфотерицина В.

При анализе стоимости полных курсов лечения ИА было показано, что наиболее затратной оказалась стратегия лечения ИА с применением липидного комплекса амфотерицина В (1 621 347 руб.), а наименее — стратегия лечения с применением амфотерицина В (901 245 руб.). При том, что стоимость лечения вориконазолом незначительно превышала стоимость лечения амфотерицином В, а именно 1 021 984 и 901 245 руб. соответственно. Анализ основного сценария дает возможность предположить,

что режим лечения ИА вориконазолом был эффективнее и менее затратным, чем стратегии лечения каспофунгином и липидным комплексом амфотерицина В, то есть доминировал. Схожие результаты были получены и в Нидерландах [31].

Анализ альтернативного сценария, при котором эффективность лечения ИА вориконазолом, каспофунгином, амфотерицином В и липидным комплексом амфотерицина В была равноценной, показал, что фармакоэкономическая выгода от применения вориконазола в сравнении с амфотерицином В напрямую значимо зависит от эффективности лекарственного средства.

Односторонний анализ чувствительности показал, что эффективность затрат при лечении ИА наиболее чувствительна к показателю эффективности, чем к изменению затрат, связанных с закупочной ценой на лекарства. Такой же вывод был сделан и авторам из Швейцарии при моделировании лечения ИА вориконазолом и амфотерицином В [29].

Согласно рекомендациям ВОЗ, медицинское вмешательство признается рентабельным, если показатель ICER ниже, чем утроенный валовой национальный доход на душу населения (для РФ — 697 000 руб.). Полученные показатели ICER для стартовой терапии существенно ниже порогового значения. Следовательно, применение вориконазола экономически целесообразно для стартового лечения ИА. Полученный показатель ICER для полного курса лечения ИА находится в диапазоне 4 — 5 ВВП. Следовательно, применение вориконазола может считаться относительно целесообразным (при пороговом уровне 5 ВВП = 1 161 510 руб.).

Авторы провели анализ применения различных схем лечения при неэффективности стартовой терапии ИА. Установлено, что при неэффективной стартовой терапии амфотерицином В наиболее экономически целесообразным является использование вориконазола, по сравнению с каспофунгином, позаконазолом, а также комбинацией каспофунгина и вориконазола. При неэффективной стартовой терапии вориконазолом, каспофунгином или липидным комплексом амфотерицина В применение позаконазола оказалось более экономически целесообразным по сравнению с комбинацией вориконазола с каспофунгином. За рубежом подобные исследования до сих пор не опубликованы.

Выводы

1. Применение вориконазола для лечения ИА является одновременно более эффективным и менее затратным, по сравнению с применением каспофунгина или липидного комплекса амфотерицина В. По сравнению с амфотерицином В применение вориконазола является более эффективным и более затратным.

2. При проведении клинико-экономического анализа, в том числе с применением анализа чувствительности, установлено, что использование вориконазола вместо амфотерицина В для начального лечения инвазивного аспергиллеза является фармакоэкономически целесообразным. Стратегия полного лечения инвазивного аспергиллеза с применением вориконазола по сравнению с амфотерицином В также может считаться относительно целесообразной.

3. Если по каким-либо причинам (например, экономическим) стартовую терапию инвазивного аспергиллеза проводят амфотерицином В, то при ее неэффективности наиболее целесообразным является применение вориконазола.

Литература:

- Denning D.W. Invasive aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.* 1998; Vol.26:781-805.
- Walsh T.J. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327 – 60.
- Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: руководство для врачей / Н.Н. Климко. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Премьер МТ, 2008. — 336 с.
- Patterson T.F., Kirkpatrick W.R., White M., et al. Invasive aspergillosis — disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine*. 2000;79:250 – 260.
- Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M., Sande M.A., editors. *The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-eighth edition)*. USA; 2008.
- Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Ю.Б. Белоусов и др. — М.: Общество клинических исследователей, 2000. — 579 с.
- Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / М.А. Авксентьев, В.Б. Герасимов, М.В. Сура / под ред. П.А. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2004. — 404 с.
- Gold M., Siegel J., Russell L.B., Weinstein MC (Eds.). *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press. 1996.
- Walley T., Hauxoh A., Boland A. (Eds.). *Pharmacoeconomics*. Elsevier Health Sciences, 2004.
- Ягудина Р.И. Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий — ФармМедОбращение-2008» / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов. — М., 2008.
- Suhrcke M. Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения / М. Suhrcke, М. McKee, L. Rocco. — 2008. — 274 с.
- Weinstein M., O'Brien B., Hornberger J., et al. Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health* 2003; 6:9-17.
- Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J., et al. Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health* 2003; 6:9-17.
- Herbrecht R., Denning DW., Patterson T.F., et al. Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002 8;347(6):408-15.
- Walsh T.J., Hiemenz J.W., Seibel N.L., et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1383 – 96.
- Viscoli et al, 2007 TIMM 2007, O12.
- Maertens J., Glasmacher A., Herbrecht R., et al. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 2006; 107:2888 – 97.
- Singh N., Limaye A.P., Forrest G., et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006; 81:320 – 6.
- Walsh T.J., Raad I., Patterson T.F., et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44:2 – 12.
- Patterson T.F., Boucher H.W., Herbrecht R., et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Invasive Fungal Infections Group (IFIG); Pfizer Global Aspergillus Study Group. Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome. *Clin Infect Dis*. 2005 15;41(10):1448 – 52.
- Chandrasekar P.H., Ito J. Amphotericin B Lipid Complex in the Management of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:S392 – 400.
- Vazquez J.A. Combination Antifungal Therapy for Mold Infections: Much Ado about Nothing? Clinical practice. Ellie J. C. Goldstein, Section Editor. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46:1889 – 1901.
- Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». — 2008 — 319 с. (www.pharmindex.ru).
- Багге Д.А. Медико-экономические аспекты применения метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Багге. — М., 2008. — 26 с.
- Клясова Г.А. Инвазивные микозы в онкогематологии: современное состояние проблемы / Г.А. Клясова // Современная онкология. — 2001. — № 3. — С. 21 – 24.
- Клинико-экономические стандарты по лечению инвазивного аспергиллеза. В печати.
- Lewis J., Boucher H., Lubowski T., et al. Cost advantage of voriconazole over amphotericin B deoxycholate for primary treatment of invasive aspergillosis. *Pharmacotherapy*. 2005;25(6):839 – 46.
- Jansen J., Meis J., Blijlevens N., et al. Economic evaluation of voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in the Netherlands. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(10):1535 – 46.
- Garbino J., Schnetzler G., Roberts C. Invasive aspergillosis: is treatment with «inexpensive» amphotericin B

cost saving if «expensive» voriconazole is only used on demand? Swiss Med Wkly. 2006;136(39-40):624 – 30.

30. Jansen J, Kern W, Cornely O, et al. Economic evaluation of voriconazole versus conventional amphotericin B in the treatment of invasive aspergillosis in Germany. Value Health. 2006;9(1):12 – 23.

31. Ament A., Hubben M., Verweij P., et al. Economic evaluation of targeted treatments of invasive aspergillosis in adult haematopoietic stem cell transplant recipients in the Netherlands: a modelling approach. J Antimicrob Chemother. 2007;60(2):385 – 93.

Контактный телефон: 8(812)5103610 Н.Н. Климко.