

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Бойченко Э.Г. (заведующая отделением)*

Отделение химиотерапии лейкозов детской городской больницы №1, Санкт-Петербург, Россия

© Бойченко Э.Г., 2011

Инвазивный аспергиллез (ИА) – распространенное инфекционное осложнение у иммунокомпрометированных больных, отличающееся тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью. Мы впервые в российских экономических условиях провели клинко-экономическое исследование применения вориконазола для лечения ИА в сравнении с альтернативными методами терапии. При помощи методов математического моделирования была 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. Для оценки степени неточности результатов был проведен детерминистический односторонний анализ чувствительности. Установили, что режим стартового лечения ИА вориконазолом был одновременно более эффективным и менее затратным по сравнению с применением каспифунгина или липидного комплекса амфотерицина В (абелсет). В результате исследования полного курса лечения ИА выявили, что затраты при применении вориконазола были в 1,45 раза ниже, чем каспифунгина и в 3,3 раза ниже, чем абелсета. Анализом альтернативного сценария, при котором эффективность лечения ИА была равноценной во всех группах, показано, что фармакоэкономическая выгода напрямую зависит от эффективности антимикотиков. При одностороннем разборе чувствительности обнаружили, что эффективность затрат при лечении ИА более чувствительна к показателю эффективности, чем к изменению затрат, связанных с закупочной ценой на лекарства. В итоге проведенного клинко-экономического анализа выявили, что использование вориконазола для лечения ИА является фармакоэкономически целесообразным.

Ключевые слова: вориконазол, инвазивный аспергиллез, клинко-экономический анализ

INVASIVE ASPERGILLOSIS AS COMPLICATION OF HAEMOBLASTOSIS CYTOSTATIC THERAPY: PHARMACOECONOMIC ASPECTS

Boichenko E.G. (head of the department)

Department of leukosis chemotherapy of children city hospital №1, Saint Petersburg, Russia

© Boichenko E.G., 2011

* Контактное лицо: Бойченко Эльмира Госмановна, boychenko-elmira@yandex.ru

Invasive aspergillosis (IA) is a frequent infectious complication of patients with neutropenia. Author for the first time have carried out pharmaco-economic research concerning the use of voriconazole in Russia for the treatment of IA in comparison with alternative methods of treatment. With the help of mathematical modeling was calculated the total cost, including the cost of the IA treatment, taking into account such factors as effectiveness of IA treatment and the probability associated with the IA's death in each group of patients.

To evaluate the degree of inaccuracy of the results, sensitivity analyses were performed. It was established that the mode of starting IA treatment by voriconazole was both more effective and less expensive in comparison with the use of caspofungin or amphotericin B lipid complex (Abelset). The analysis of the full course of IA treatment has shown that the cost of voriconazole was 1,45 times lower than that of caspofungin and 3,3 times lower than that of Abelset. The analysis of the alternative scenario, whose efficiency of IA treatment was equal in all groups, has shown that the economic benefit directly depends on the efficiency of the antimycotic agents. The unilateral analysis of sensitivity proves that the efficiency of expenses of IA treatment was sensitive to a parameter of efficiency than to the change of the expenses connected with the price of medicines. The cost-effect analysis has shown that the use voriconazole for the treatment of IA was the economical by expedient.

Key words: cost-effect analysis, invasive aspergillosis, voriconazole

Актуальность.

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 глюкокортикоиды 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 приписываемая (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 – каспифунгин, липидные варианты амфотерицина В и позаконазол, а также комбинации антимикотиков. «Стандартный» амфотерицин В деоксихолат рекомендуют использовать по экономическим причинам [2,3,5]. Согласно современным рекомендациям по рациональной фармакотерапии, максимальная эффективность и минимальная токсичность лекарств должны сочетаться с наименьшей стоимостью лечения [6]. В нашей стране клинко-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, соотношении цен на лекарства, оплаты труда медперсонала [7].

Цель исследования – оценить клинко-экономическую целесообразность лечения инвазивного

аспергиллеза вориконазолом в сравнении с альтернативными методами терапии.

МЕТОДЫ

При проведении клинко-экономического анализа использовали отраслевые стандарты «Клинко-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации (общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [7]. При проведении клинко-экономической оценки использовали два метода: описательный анализ и собственно фармакоэкономический анализ [6-9]. Под описательным анализом понимали метод определения стоимости болезни (СБ). Формула для расчета СБ = сумма прямых затрат (ПЗ). При проведении собственно фармакоэкономического анализа применяли определение эффективности затрат (cost-effectiveness expenditure – СЕЕ). Формула определения эффективности затрат: $CEE = ПЗ/ЭФ$ (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: ПЗ1 метода лечения – ПЗ2 метода лечения / ЭФ1 метода лечения – ЭФ2 метода лечения. Цель данного анализа – определение дополнительных затрат (стоимости) для лечения 1 случая ИА [6-9].

Результаты, полученные при исследовании, оценивали относительно такого показателя, как «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности – cost-effectiveness threshold), который, в свою очередь, 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 клинко-экономической оценки лечения ИА вориконазолом, в сравнении с альтернативными методами лечения, использовали модель анализа решений, основанную 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). Модель начиналась с выбора лечения ИА противогрибковым лекарственным средством (Рис.1).

Таблица 1.

Показатели и источники данных для клинко-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>Вероятность эффективности стартовой терапии ИА</i>		
Вориконазол	0,53	14
<i>Вероятность эффективности альтернативной терапии ИА</i>		
Абелсет	0,42	15
Амфотерицин В	0,32	12
Каспофунгин	0,33	16
<i>Вероятность эффективности терапии резистентных форм ИА</i>		
Вориконазол + каспофунгин	0,39	17;18
Позаконазол 800 мг/сутки	0,42	19
<i>Вероятность эффективности лечения ИА после стартовой или альтернативной терапии</i>		
Амфотерицин В, а затем итраконазол	0,32	20
Абелсет, 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
Абелсет	43050 ⁶	23
Позаконазол	7789 ⁷	23
<i>Длительность лечения ИА (дни)</i>		
Общая длительность (дни)	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
Абелсет в/в	28 (24 - 32)	2;20
Каспофунгин (дни)	сначала 10 дней, а затем при эффективной терапии 70 и затем 10 дней итраконазолом; после неэффективной терапии амфотерицином В – 80 дней	16
Позаконазол	80	18
Итраконазол после абелсета в/в	62(32 – 62)	20
Итраконазол после амфотерицина В в/в	74(44 – 74)	20
Итраконазол после каспофунгина В в/в	10	20
Стоимость центрального венозного катетера / длительного стояния	6000	8
<i>Диагностика и лечение нежелательных явлений (руб.)</i>		
Биохимический анализ крови	1000/3 дня	23
<i>Только для абелсета (руб.)</i>		
Анальгин 50% 2мл + димедрол 1% 1мл	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. 200 мг; ³ Вифенд®, таб. п/обол. 200 мг №14; ⁴ Орунгал, фл. 10 мг/мл 150 мл №1; ⁵ Кансидас, лиоф. динф. 50 мг фл. 10 мл; ⁶ Амфолип, фл. 5 мг/мл 10 мл №1; ⁷ Ноксафил, суспензия д/приема внутрь 40 мг/мл, 105 мл

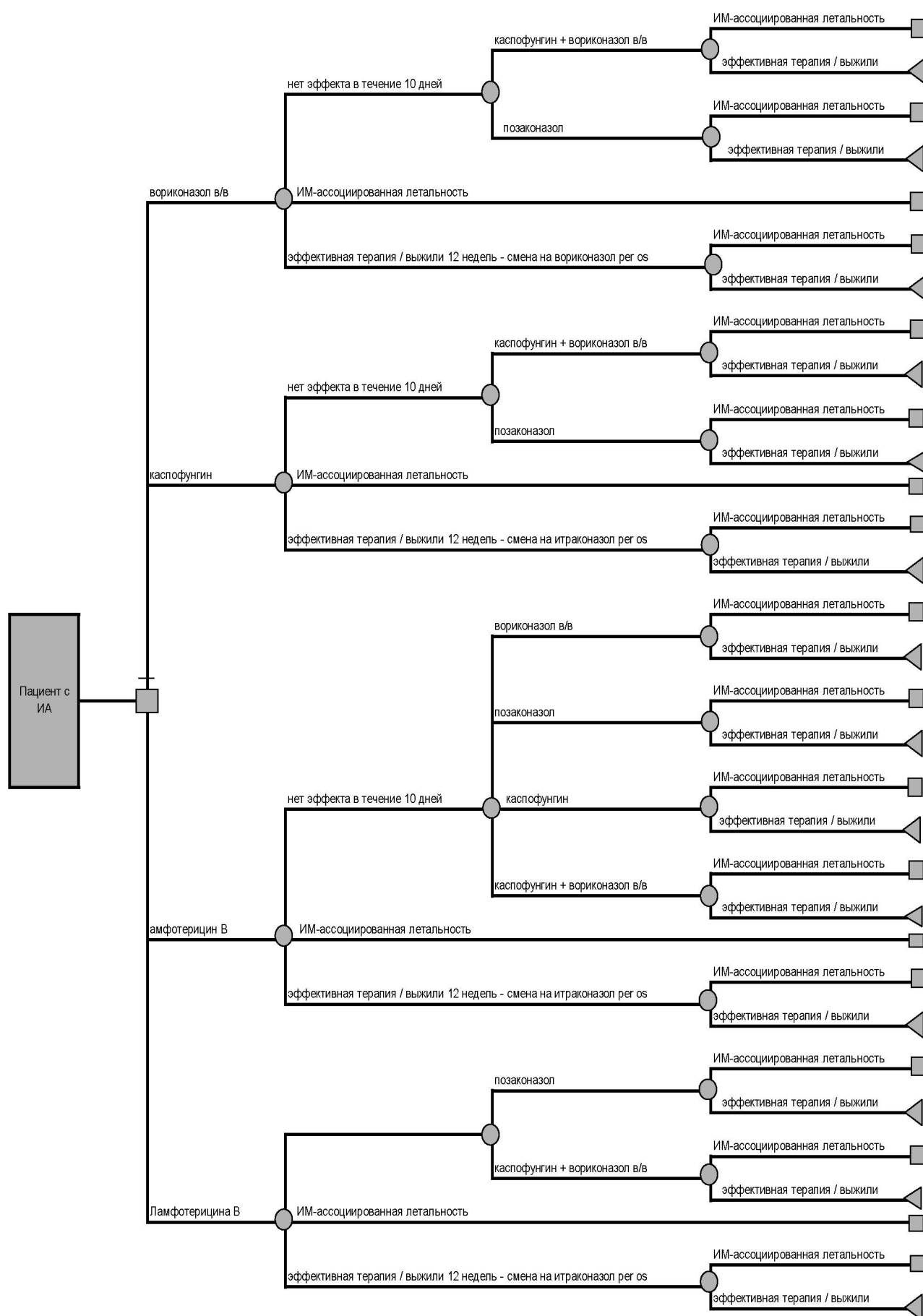


Рис. 1. Древо решений для клинко-экономической оценки лечения ИА у пациентов с ОМЛ или МДС

Средством стартового лечения ИА был вориконазол (в/в 6 мг/кг каждые 12 ч, затем 4 мг/кг каждые 12 часов 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 неэффективным 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 указанных вариантов лечения (Рис. 1).

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].

Источники данных для математического моделирования. По оценочной модели определяли стоимость болезни (СБ), вероятность эффективного лечения ИА и летальности, связанной с ИА. В результаты модели включали общую стоимость лечения и стоимость ИА. В таблицах 1 и 2 суммировали все параметры модели и источники данных.

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 <i>Aspergillus</i> (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 Российской Федерации по данным поисковых систем, в том числе, прайс лист, Городская клиническая больница им. С.П.Боткина, г. Москва

Характеристика затрат. Стоимость лечения инвазивного аспергиллеза. Был составлен перечень ПЗ

(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 (табл. 1-2).

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

Эффективность лечения инвазивного аспергиллеза. Основными показателями эффективности лечения ИА были: 1) частота эффективного лечения ИА (купирование клинико-инструментальных и лабораторных проявлений ИА) при использовании различных антимикотиков; 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.

Анализ клинико-экономических исследований, проведенных по данной теме. Для выявления сравнительных данных клинико-экономических исследований по лечению ИА был проведен анализ научной 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

Основной сценарий. Стартовое лечение. Анализ «затраты — эффективность». На рисунке 2 отражена предполагаемая стоимость стартового лечения ИА (при назначении вориконазола, каспофунгина, амфотерицина В и абелсета) 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.

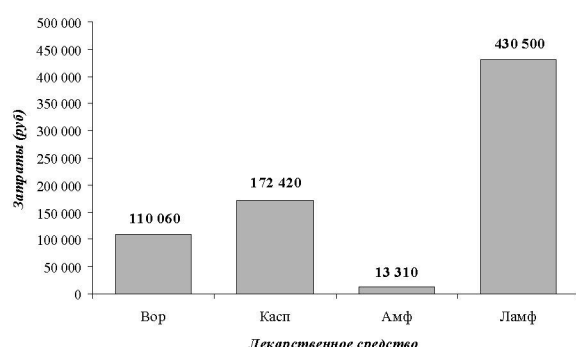


Рис. 2. Затраты, связанные со стартовой терапией ИА, в расчете на одного пациента (стоимость лечения в первые 10 дней)

Наиболее затратной оказалась стратегия лечения с применением абелсета (430 500 руб.), а наименее — амфотерицином В (13 310 руб.). Стоимость лечения каспофунгином и вориконазолом составила 172 420 и 110 060 руб. соответственно (Рис. 2).

На рисунке 3 отражена эффективность стартовой терапии при назначении одного из четырех видов лечения ИА. Наиболее эффективной стартовой терапией ИА было применение вориконазола (53%), а наименее — амфотерицина В (32%).

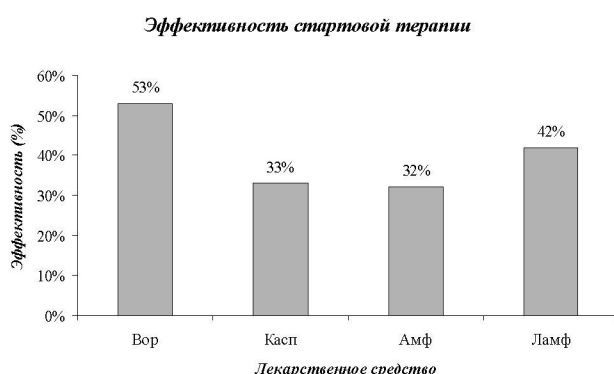


Рис. 3. Эффективность стартовой терапии ИА

Стратегия стартового лечения вориконазолом была эффективнее и менее затратной, чем каспофунгином и абелсетом, то есть стратегия с применением вориконазола доминировала (Рис. 4).

Затраты-эффективность

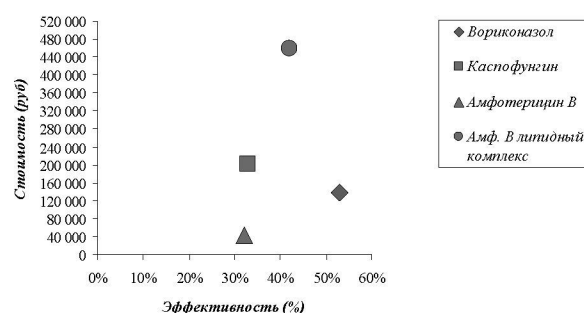


Рис. 4. Соотношение показателя затраты — эффективность при стартовой терапии ИА

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

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 (табл. 3).

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, абелсета) из расчета на одного пациента.

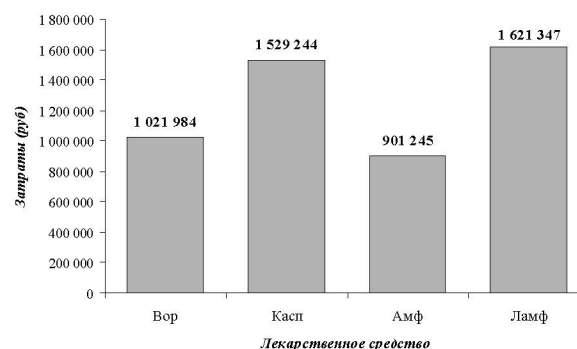


Рис. 5. Затраты, связанные с лечением ИА, в расчете на одного пациента

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.

Наиболее затратной оказалась стратегия лечения ИА с применением абелсета (1 621 347 руб.), а наименее – амфотерицин 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 (Рис. 5).

На рисунке 6 отражена эффективность лечения при назначении одного из четырех видов терапии. Наиболее эффективным было применение вориконазола (69%).

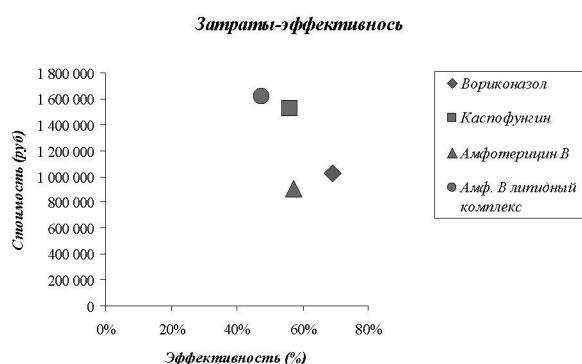


Рис. 6. Эффективность лечения ИА

Стратегия лечения ИА вориконазолом была эффективнее и менее затратной, чем каспофунгином и абелсетом, то есть доминировала (Рис. 7).

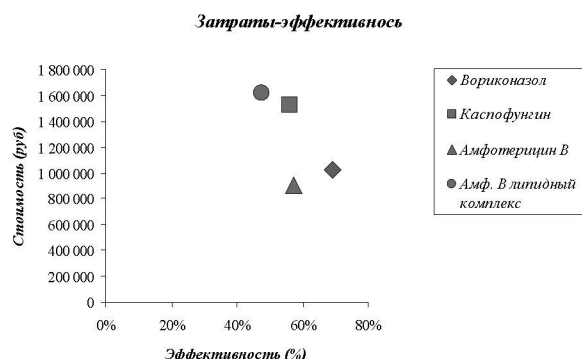


Рис. 7. Соотношение показателя затраты -эффективность при лечении ИА

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

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 начиналась с применения вориконазола по сравнению со стратегией, где стартовую терапию проводили амфотерицином В, оценивали как 1 029 094 руб. за одного дополнительного вылеченного пациента (табл. 4).

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	1021 984	120 739	0,69	0,12	1029094
Амфотерицин В	901245		0,57		

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. Поддереву представлено на рисунке 8.

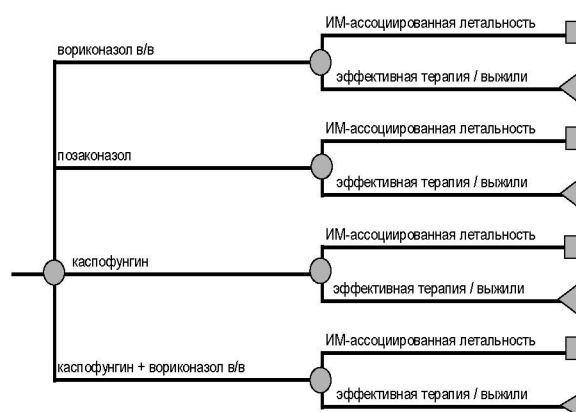


Рис. 8. Поддереву возможной терапии для случая неэффективности стартовой терапии амфотерицином В

Лечение вориконазолом эффективнее и значительно дешевле остальных вариантов терапии, что позволяет сделать вывод о том, что назначение вориконазола наиболее целесообразно для лечения ИА после неэффективной стартовой терапии амфотерицином В (табл. 5).

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 68	1 138 268	0,33	-0,2
Каспофунгин+ Вориконазол	1 931 60	1 379 60	0,39	-0,14

*вориконазол в таблетках

Для случаев неэффективного применения в качестве стартовой терапии вориконазола, каспофунгина и абелсета предполагали дальнейшую замену препаратов стартовой терапии на позаконазол или комбинацию каспофунгина с вориконазолом. Поддереву представлено на рисунке 9.

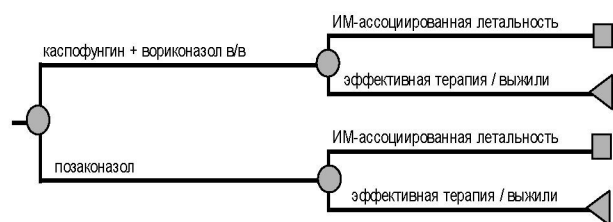


Рис. 9. Поддереву возможной терапии для случаев неэффективности стартовой терапии

При сравнении двух стратегий можно сделать вывод о том, что применение позаконазола более экономически целесообразно, чем комбинации вориконазола с каспифунгином, так как эта стратегия эффективнее и дешевле (табл. 6).

Таблица 6.

Показатели эффективности и затраты для лечения ИА после неэффективной стартовой терапии

Лекарство	стоимость (руб.)	увеличение затрат	эффективность	прирост эффективности
Вориконазол+Каспифунгин	2012268	1 158 348	0,39	
Позаконазол	853 920		0,42	0,03

Альтернативный сценарий.

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

При разнице в эффективности 3% и инкрементальной стоимости 306 161 руб. на пациента для стратегии лечения ИА, которую начинали с применения вориконазола по сравнению со стратегией, где стартовую терапию проводили амфотерицином В, соотношение ICER (инкрементальный коэффициент эффективности затрат) оценивали как 11 809 484 руб. за одного дополнительного вылеченного пациента (табл. 7).

Таблица 7.

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

Средство	эффективность	стоимость курса (руб.)	прирост издержек (руб.)	ICER
Вориконазол	0,57	1 207 406		
Каспифунгин	0,57	1 528 745	-321 339	
Амфотерицин В	0,54	901 245	306 161	11 809 484
Абелсет	0,57	1 656 942	-449 536	

При расчете альтернативного анализа, когда моделировали одинаковую эффективность лечения ИА вориконазолом и амфотерицином В, затраты, необходимые на выздоровление одного дополнительного пациента, в стратегии лечения ИА, начинающейся с применения вориконазола, превышали порог готовности общества платить для РФ (697 000 руб.).

Эффективность трех стратегий лечения ИА (вориконазол, каспифунгин и амфотерицин В липидный

комплекс) сравнима (Рис. 10). Однако по затратам применение вориконазола было предпочтительнее. Стратегия лечения ИА, начинающаяся с применения амфотерицина В, несмотря на более низкую стоимость, сопровождалась снижением эффективности лечения.

Затраты-эффективность

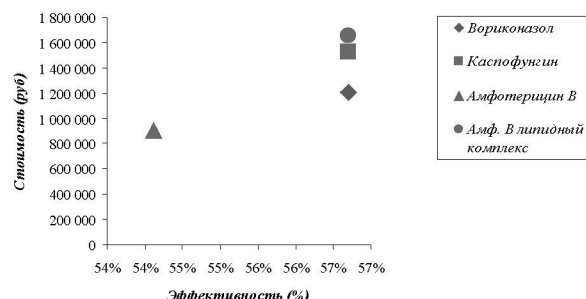


Рис. 10. Соотношение показателя затраты — эффективность лечения ИА

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.

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	4050366	21288	4029078
Эффективность амфотерицина В	0,32	0,24	0,4	267526	2794240	2 526 714
Стоимость вориконазола	14 000/4 020	10 500/3 015	17 500/5 025	496479	1561708	1065229
Стоимость амфотерицина В	1331	998	1663,7	1062901	995287	67614

*Значения вычисляли как отклонения +/-25% от значений модели

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

Анализ клинко-экономических исследований по лечению инвазивного аспергиллеза.

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

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, абелсет	стоимость лечения ИА; СЕА

Из таблицы 9 следует, что фармакоэкономические 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.

Автор впервые в российских экономических условиях провела 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 найдено. 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 абелсета [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-ти недель [27-31].

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

Итоги 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 абелсета (430 500 руб.), а наименее – амфотерицином В (13 310 руб.). Затраты на вориконазол при стартовой терапии ИА были на 88% дороже, чем 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, по итогам нашей работы и зарубежных исследований наиболее эффективной стартовой терапией ИА является применение вориконазола, а наименее эффективной – амфотерицина В. Исходя из анализа основного сценария можно предположить, что режим стартового лечения ИА вориконазолом является одновременно более эффективным и менее затратным, по сравнению со стратегиями лечения ИА каспофунгином или абелсетом.

При анализе стоимости полных курсов лечения ИА было показано, что наиболее затратной оказалась стратегия лечения ИА с применением абелсета (1 621 347 руб.), а наименее – 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. При рассмотрении основного сценария выявили, что режим лечения ИА вориконазолом был эффективнее и менее затратным, чем стратегии лечения каспофунгином и абелсетом, то есть доминировал. Схожие результаты были получены и в Нидерландах [31].

При анализе альтернативного сценария, когда эффективность лечения ИА вориконазолом, каспофунгином, амфотерицином В и абелсетом была равноценной, показано, что фармакоэкономическая выгода от применения вориконазола в сравнении с амфотерицином В напрямую значимо зависела от эффективности лекарственного средства.

По итогам одностороннего исследования чувствительности выявили, 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 целесообразным, 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.).

Автор провела 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 абелсетом

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 абелсета (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 стартового 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

1. Denning D.W. Invasive aspergillosis // Clin. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 26. – P. 781-805.
2. Walsh T.J. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46. – P. 327-60.
3. Климо Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Премьер МТ, 2008. – 336 с.
4. Patterson T.F., Kirkpatrick W.R., White M., et al. Invasive aspergillosis – disease spectrum, treatment practices, and outcomes // Medicine. – 2000. – Vol. 79. – P. 250-260.
5. Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M., et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-eighth edition). – USA, 2008.
6. Белоусов Ю.Б. и др. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. – М.: Общество клинических исследователей, 2000. – 579 с.
7. Авксентьев М.А., Герасимов В.Б., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / Под ред. П.А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.
8. Gold M., Siegel J., Russell L.B., et al. Cost-effectiveness in Health and Medicine. – New York: Oxford University Press, 1996.
9. Walley T., Haycox A., Boland A., et al. Pharmacoeconomics. – Elsevier Health Sciences, 2004.
10. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий - ФармМедОбращение-2008». – М., 2008.
11. Suhrcke M., McKee M., Rocco L. 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. – 2008. – 274 с.
12. 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. – Vol. 6. – P. 9-17.
13. 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. – Vol. 6. – P. 9-17.
14. Herbrecht R., Denning D.W., 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. – Vol. 8, №347(6). – P. 408-15.
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. – Vol. 26. – P.1383-96.
16. Viscoli et al., TIMM, 2007. – O12.

17. 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. – Vol. 107. – P. 2888-97.
18. 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. – Vol. 81. – P. 320-6.
19. 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. – Vol. 44. – P. 2-12.
20. 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. – Vol. 15, №41(10). – P. 1448-52.
21. Chandrasekar P.H., Ito J. Amphotericin B Lipid Complex in the Management of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40. – S. 392-400.
22. Vazquez J.A. Combination Antifungal Therapy for Mold Infections: Much Ado about Nothing? Clinical practice. Ellie J. C. Goldstein, Section Editor // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46. – P.1889-1901.
23. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». – 2008. – P. 263-319. (www.pharmindex.ru).
24. Багге Д.А. Медико-экономические аспекты применения метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: Автореф. дис... канд.мед.наук. – М., 2008. – 26 с.
25. Клясова Г.А. Инвазивные микозы в онкогематологии: современное состояние проблемы // *Современная онкология*. – 2001. – № 3. – С. 21-24.
26. Клинико-экономические стандарты по лечению инвазивного аспергиллеза. В печати.
27. Lewis J., Boucher H., Lubowski T., et al. Cost advantage of voriconazole over amphotericin B deoxycholate for primary treatment of invasive aspergillosis // *Pharmacotherapy*. – 2005. – Vol. 25, №6. – P. 839-46.
28. 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. – Vol. 21, №10. – P. 1535-46.
29. 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. – Vol. 136, №39-40. – P. 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. – Vol. 9, №1. – P.12-23.
31. Ament A., Hübgen 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. – Vol. 60, №2. – P. 385-93.

Поступила в редакцию журнала 09.02.2011

Рецензент: Н.Н.Климко

