

УДК 616-002.828-085.282

## Фармакоэкономический анализ применения микафунгина (Микамина®) при лечении больных инвазивным кандидозом

А.С. Колбин<sup>1</sup>, М.А. Проскурин<sup>1</sup>, Ю.А. Балыкина<sup>1</sup>, Н.Н. Климко<sup>2</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Впервые в российских экономических условиях проведена клинико-экономическая экспертиза применения микафунгина (Микамина®) при лечении инвазивного кандидоза у взрослых в отделениях реанимации и интенсивной терапии. При помощи методов математического моделирования была рассчитана суммарная стоимость с учетом таких показателей, как эффективность лечения в каждой группе. Дополнительно проведен анализ литературы, посвященной фармакоэкономическим исследованиям микафунгина. Помимо основного, проведен расчет альтернативного сценария. Для оценки степени неточ-

ности результатов применен детерминистический односторонний анализ чувствительности. Использован также вероятностный анализ чувствительности Монте-Карло для оценки влияния неточности параметров на результаты исследования. Показано, что применение микафунгина для лечения инвазивного кандидоза у взрослых в отделениях реанимации и интенсивной терапии является эффективной и безопасной стратегией.

**Ключевые слова:** инвазивный кандидоз, микафунгин, фармакоэкономический анализ.

## Pharmacoeconomic Analysis of Micafungin (Mycamin®) Use in the Treatment of Patients with Invasive Candidiasis

A.S. Kolbin<sup>1</sup>, M.A. Proskurin<sup>1</sup>, Yu.A. Balykina<sup>1</sup>, N.N. Klimko<sup>2</sup><sup>1</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia<sup>2</sup> Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Saint-Petersburg, Russia

It was the first-in-Russia clinical and economic expertise of the micafungin (Mycamin) use in the treatment of adult patients with invasive candidiasis in intensive care units (ICUs). Using simulation methods, a total cost considering treatment efficacy in each group. In addition, literature review of data obtained from pharmacoeconomic studies of micafungin was performed with calculation of the both scenario (principal and alternative). In order to estimate uncertainty of the results, deterministic 1-sided

sensitivity analysis was performed. In order to assess effects of parameters uncertainties on study results, Monte Carlo method was also used. This study showed that the use of micafungin for the treatment of adult patients with invasive candidiasis in ICUs is an effective and safe strategy.

**Key words:** invasive candidiasis, micafungin, pharmacoeconomic analysis.

Контактный адрес:  
Алексей Сергеевич Колбин  
Эл. почта: Alex.Kolbin@mail.ru  
Тел.: 8-921-7590449

У больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) наиболее распространенными возбудителями генерализованной инфекции являются грибы рода *Candida* [1]. Частота инвазивного кандидоза (ИК) варьирует от 1 до 10% в зависимости от профиля отделений. Атрибутивная летальность при ИК у больных в ОРИТ составляет 10-47%. Появление в последние годы новых эффективных и безопасных антимикотиков позволило расширить возможность лечения ИК. Одним из современных представителей противогрибковых средств является микафунгин, относящийся к группе эхинокандинов. Целью настоящего исследования была оценка клинико-экономической целесообразности лечения инвазивного кандидоза микафунгином в сравнении со стандартными и альтернативными методами лечения, применяемыми у больных в ОРИТ.

### Материал и методы

При проведении клинико-экономического анализа использовали отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования», установленный приказом Минздрава РФ (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [2]. Применяли анализ эффективности затрат (*cost-effectiveness* – CER), при котором  $CER = ПЗ/ЭФ$ , т.е. *прямые затраты* (ПЗ) при лечении ИК, деленные на *эффективность* лечения (ЭФ). При превышении эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов, по сравнению с другим режимом, использовали инкрементальный анализ (*incremental cost-effectiveness ratios* – ICERs), при котором  $ICER = ПЗ\ 1\text{-го}\ метода - ПЗ\ 2\text{-го}\ метода / ЭФ\ 1\text{-го}\ метода - ЭФ\ 2\text{-го}\ метода$ . Данный анализ проводят для определения дополнительных затрат (в стоимостном выражении) для предотвращения 1 случая ИК и/или 1 года сохраненной жизни [3–6].

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 [7].

Ожидаемая стоимость (затраты) лечения была рассчитана по формуле:  $C_1 + C_2 \times P_1 + P_2 \times (C_3 \times P_4 + C_4 \times P_5)$ , где  $C_1$  – стоимость 10-дневной стартовой терапии,  $C_2$  – стоимость 14-дневного продолжения терапии стартовым лекарственным средством (ЛС),  $C_3$  – стоимость 14-дневного продолжения терапии альтернативным ЛС при неэффективности стартового лечения,  $C_4$  – стоимость 14-дневного продолжения

терапии другим альтернативным ЛС при неэффективности стартового лечения;  $P_1$  – вероятность продолжения лечения стартовым ЛС,  $P_2$  – вероятность продолжения лечения альтернативными ЛС при неэффективности стартовой терапии,  $P_4$  – вероятность лечения альтернативным ЛС,  $P_5$  – вероятность лечения другим альтернативным ЛС.

Из вычислительных методов значимости различий применяли показатель NNT (*number needed to treat*), т.е. число больных, которых необходимо пролечить для того, чтобы предотвратить один случай нежелательного события. Величина, обратная показателю *снижения абсолютного риска* (САР), рассчитывается как  $1/САР$  [8]. Также рассматривали оправданность вложений в различные ЛС – соответствующий показатель рассчитывали как отношение стоимости лечения у тех пациентов, у которых лечение было эффективно, к стоимости лечения у тех, у кого лечение было неэффективным (в расчете на 100 больных). Считали, что чем выше параметр, тем более оправданными являлись расходы на препарат [9–11].

### Характеристика затрат и показателей эффективности

**Стоимость лечения.** Был составлен перечень ПЗ: стоимость пребывания пациента в ОРИТ; клинико-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза ИК; затраты на ЛС при лечении ИК; затраты на введения ЛС; затраты на диагностику *нежелательных побочных реакций* (НПР) после назначения ЛС; затраты на лечение НПР после назначения ЛС. При составлении ПЗ на одно введение ЛС, помимо его цены из расчета мг/кг в сутки, также учитывали ПЗ на растворы, системы, катетеры (при внутривенном введении) и перевязочный материал. Затраты на приобретение амфотерицина В, вориконазола, каспофунгина, микафунгина, *липидного комплекса амфотерицина В* (ЛКАВ) и флуконазола оценивали на основании данных «Фарминдекс» [12]. При диагностике ИК в ПЗ учитывали [13]: консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога); ультразвуковые исследования (УЗИ) почек, печени, селезенки; посевы крови, материала из очагов воспаления, отделяемого из дренажей, мочи и пр.; микроскопию мокроты, мочи, отделяемого из дренажей и пр.

**Эффективность лечения.** Для определения ЭФ лечения ИК использовали показатель *эффективности* (*efficacy*), полученный в условиях клинических исследований. В связи с этим, был проведен анализ данных литературы по применению различных ЛС для лечения ИК у пациентов в ОРИТ. Основными

Таблица 1. Основные клинические исследования эффективности противогрибковых ЛС при инвазивном кандидозе у пациентов в ОРИТ, соответствующие шкале «А»

Автор, год, ссылка	ЛС	Число пациентов (n)	Частота, %		
			эффект	летальность	НПР
Phillips P., et al., 1997 [19]	Флуконазол	50	50	26	0
	Амфотерицин В	53	58	21	4
Mora-Duarte, et al., 2002 [20]	Амфотерицин В	125	61,7	30,4	75,2
	Микафунгин	114	73,4	34,2	42,1
Rex J., et al., 2003 [21]	Флуконазол+амфотерицин В	219	69		
	Флуконазол		57		
Ostrosky-Zeichner L., et al., 2003 [22]	Вориконазол	52	58		20
	Амфотерицин В				
	Флуконазол				
Kullberg B., et al., 2005 [23]	Вориконазол	283	65		
	Амфотерицин В	139	71		
Reboli, et al., 2007 [24]	Анидулафунгин*	127	75,6	22,8	24,4
	Флуконазол	118	60,2	31,4	26,4
Pappas P., et al., 2007 [25]	Микафунгин 100	191	76,4	29	22
	Микафунгин 150	199	71,4	33,2	22,8
	Каспофунгин	188	72,3	26,4	23,8
Kuse E.R., et al., 2007 [26]	Микафунгин	264	78,7		
	Липосомальный амфотерицин В*	267	77,9		
Dupont B.F., et al., 2009 [27]	Микафунгин	127	85		
	Липосомальный амфотерицин В*	136	72,1		

Примечание. \* – на момент проведения настоящего исследования ЛС не было зарегистрировано в РФ

показателями эффективности лечения ИК были [13–15]: общая частота успеха лечения ИК различными противогрибковыми ЛС, учитывая стартовое лечение и возможную замену на альтернативное лечение или терапию резистентных форм; летальность от ИК на фоне лечения определенным ЛС в течение 30 суток. Предполагали, что при достижении эффективного лечения ИК терапию продолжают 14 дней после купирования клинических проявлений и получения отрицательного результата посева крови и материала из очагов ИК [13–16].

**Структура модели.** При построении «модели анализа решений» применяли рекомендации Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [17]. «Модель анализа решений» была основана на клинических исследованиях по лечению ИК у пациентов в ОРИТ, а также данных из дополнительных источников.

**Анализ клинических исследований.** Для выявления данных для построения модели провели систематический анализ литературы. Систематическому анализу были подвергнуты результаты клинических исследований, касающиеся использования системных ЛС при лечении ИК у пациентов в ОРИТ. При проведении данного исследования применяли базы данных «Medline» (с 1966 г. по

сентябрь 2010 г.), General Meetings of the American Society for Microbiology (с 1990 г. по сентябрь 2010 г.), European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (с 1995 г. по сентябрь 2010 г.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на сентябрь 2010 г.), The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1994–2010 гг.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: random; control; blind; clinical-trial; placebo; invasive candidiasis; candidemia; treatment of candidiasis; amphotericin B; fluconazole; caspofungin; micafungin; voriconazole.

**Критерии включения в анализ:** в анализ вошли клинические исследования по лечению ИК у взрослых пациентов в ОРИТ. **Критерии исключения из анализа:** в анализ не вошли исследования по профилактике ИК, а также данные по эффективности лечения ИК у детей. **Анализируемые данные:** для последующего систематического анализа в базу данных заносили следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество исследуемых пациентов; используемые ЛС; показания к использованию; доза в мг/кг в сутки; длительность приема; критерии эффективности использования; летальность; выживаемость; частота НПР применяемых ЛС.

Таблица 2. Фармакоэкономические исследования целесообразности применения микафунгина при лечении ИК

Авторы, год, ссылка	Страна	Вид исследования, дизайн	Результаты исследований
Cornely O.A., et al., 2008 [29]	Германия	Модельное исследование, оценивали CER, сравнение целесообразности применения микафунгина (100 мг/сут) и липосомального амфотерицина В (3 мг/кг/сут) при лечении ИК. Максимальная длительность лечения ИК 14 – 20 недель	ПЗ в группе микафунгина по сравнению с липосомальным амфотерицином В – 43 243 и 49 216 ЕВРО; микафунгин более целесообразен; анализ чувствительности не подтвердил различий между микафунгином и липосомальным амфотерицином В
Zilberberg M.D., et al., 2009 [30]	США	Модельное исследование, оценивали CER, сравнение целесообразности применения микафунгина (100 мг/сут) и флуконазола (400 мг/сут) при лечении ИК	Инкрементальный показатель ПЗ/смерть при применении микафунгина – 66 тыс. долларов; ICER для микафунгина – 34 тыс. долларов на сохраненный год жизни
Sidhu M.K., et al., 2009 [31]	Великобритания	Модельное исследование, оценивали CER, сравнение целесообразности применения микафунгина и каспофунгина при лечении ИК. Максимальная длительность лечения ИК – 14 недель	ПЗ в группе микафунгина по сравнению с каспофунгином – 29 000 и 30 000 фунтов; ICER для микафунгина – 48 000 фунтов; микафунгин более целесообразен; анализ чувствительности не подтвердил различий между микафунгином и каспофунгином

Затем проводили анализ полученных данных с позиций доказательной медицины [8, 18]. Применяли классификацию категорий надежности доказательств, используемую Форумным комитетом Российской академии медицинских наук (РАМН) и в российской системе стандартизации в здравоохранении. В результате были определены клинические исследования ЛС при ИК у пациентов без нейтропении в условиях ОРИТ, соответствующие шкале «А» – высококачественный систематический обзор, метаанализ и большие рандомизированные клинические исследования с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами (табл.1).

При построении «модели анализа решений» использовали медиану полученных данных. Популяционные данные пациентов (вес, пол, возраст, диагноз основного заболевания, риск развития ИК), эффективность лечения ИК, вероятность связанного с ИК летального исхода (атри-

бутивная летальность или ИК-ассоциированная летальность) были взяты из соответствующих клинических исследований [14, 19–27]. В итоге, популяционные данные пациентов соответствовали следующим критериям: гемодинамически стабильные; АРАСНЕ II >20; пациенты с интраабдоминальными инфекциями, обширной термической травмой, с внутригоспитальной пневмонией; пациенты с центральным венозным катетером; пациенты, получавшие первичную профилактику азольными противогрибковыми ЛС и/или при высокой ( $\geq 20\%$ ) частоте устойчивых *in vitro* к флуконазолу штаммов *Candida* spp. – по данным национальных или локальных исследований.

Структура модели представлена на рис. 1. Модель начинали с выбора противогрибкового ЛС для лечения ИК. Средством стартовой терапии ИК были: каспофунгин (70 мг в первый день, а затем по 50 мг в сутки в/в) или микафунгин (100 мг в сутки в/в) [13, 15, 16, 28]. Длительность терапии состав-



**Рис. 1.** Дерево решений для фармакоэкономической оценки лечения ИК у пациентов в ОРИТ при использовании первичной профилактики азольными противогрибковыми ЛС или при высокой частоте устойчивости *in vitro* к флуконазолу *Candida* spp., по данным эпидемиологического контроля.

ляла 10 дней и затем 14 дней после купирования клинических симптомов инфекции и отрицательного результата микробиологического исследования (посева) крови и материала из очагов ИК. Если стартовое лечение было неэффективно (на 10-е сутки) либо развивались выраженные НПП, пациент получал альтернативную терапию (любой другой ЛС для стартовой терапии) или терапию резистентных форм ИК: амфотерицин В (0,6-0,7 мг/кг в сутки в/в) или ЛКАВ (5 мг/кг в сутки в/в). При этом была смоделирована ситуация, когда больной получал то или иное ЛС (см. рис. 1). Распределение между группами лечения ИК планировали из расчета 50%.

**Анализ фармакоэкономических исследований.**

Для последующего обсуждения полученных данных и сравнения их с отечественными и международными показателями провели анализ литературы, посвященный фармакоэкономическим исследованиям микафунгина при лечении ИК у пациентов в ОРИТ. Использовали базы данных «Medline» (с 1966 г. по сентябрь 2010 г.), Международного общества фармакоэкономических исследований

(www.ispor.org), Российского общества фармакоэкономических исследований (www.rsporg.ru), журналов Pharmacoeconomics и Pharmacoeconomics & Outcomes News (adisonline.com). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: cost-effectiveness analysis, economic analysis micafungin. **Критерии включения в анализ:** в анализ вошли фармакоэкономические исследования по анализу применения микафунгина при лечении ИК у взрослых пациентов в ОРИТ. **Критерии исключения из анализа:** в анализ не вошли фармакоэкономические исследования по профилактике ИК, а также данные по применению микафунгина при лечении ИК у детей. Результаты представлены в табл. 2.

**Источники данных для математического моделирования.** Оценочная модель определяет стоимость болезни и вероятность развития тех или иных событий в различных моделях: частоту ЭФ лечения ИК, связанную с ИК летальность. Результаты модели включали общую стоимость лечения и стоимость ИК. В табл. 3–4 представлены параметры модели и источники данных.

**Таблица 3. Показатели и источники данных для клинико-экономической оценки лечения ИК у пациентов в ОРИТ при использовании первичной профилактики азольными противогрибковыми ЛС или при высокой частоте устойчивых *in vitro* к флуконазолу штаммов *Candida spp.* (по данным эпидемиологического контроля)**

Параметры модели	Показатель	Источник данных
Вероятность эффективности стартовой терапии ИК		
каспофунгин в/в	0,72	Табл.1
микафунгин в/в	0,76	Табл.1
Вероятность летальности при стартовой терапии ИК		
каспофунгин в/в	0,26	Табл.1
микафунгин в/в	0,23	Табл.1
Вероятность эффективности терапии резистентных форм ИК		
ЛКАВ* в/в	0,89	Табл.1
амфотерицин В в/в	0,71	Табл.1
Стоимость ЛС (в день), руб.		
амфотерицин В в/в	887 <sup>1</sup>	[12]
каспофунгин в/в	17 999 <sup>2</sup>	[12]
микафунгин в/в	25 000 <sup>3</sup>	[12]
ЛКАВ В в/в	43 050 <sup>4</sup>	[12]
Длительность лечения ИК, дни		
общая длительность	24	
амфотерицин В в/в	24	[13, 15, 16]
каспофунгин в/в	24	[13, 15, 16]
микафунгин в/в	24	[13, 15, 16]
ЛКАВ В в/в	24	[13, 15, 16]
Стоимость центрального венозного катетера / длительного стояния		
	6000	[12]
Вероятность НПР		
амфотерицин В в/в	0,75 (инфузионные реакции) 0,45 (нефротоксичность)	[28, 35, 36]
ЛКАВ* в/в	0,57 (инфузионные реакции) 0,11 (нефротоксичность)	[33, 36, 37]
каспофунгин в/в	0,10 (не требует коррекции)	[33]
микафунгин в/в	0,10 (не требует коррекции)	[26, 28]
Вероятность отмены ЛС из-за выраженности НПР		
амфотерицин В в/в	0,3	[33, 36]
ЛКАВ* в/в	0	[33, 36]
каспофунгин в/в	0	[33]
микафунгин в/в	0	[28]
Диагностика и лечение НПР, руб.		
биохимический анализ крови – стоимость 1 процедуры / частота за курс:		
амфотерицин В (день)	1000 / 13	[12, 13, 16, 36]
ЛКАВ (день)	1000 / 13	[12, 13, 16, 36]

Только для ЛКАВ и амфотерицина В – стоимость 1 процедуры (в руб.) / частота за курс:		
анальгин 50% 2 мл + димедрол 1% 1мл **	15	[12, 13, 16, 36]
до и после инфузии в/в до 300 мл физиологического раствора**	30	[12, 13, 16, 36]
коррекция уровня электролитов***	30 *	[12, 13, 16, 36]
Дисконт	5%	[1]
ВВП, руб.	232 302	[6]
Порог «готовности общества платить», руб.	697 000	[6, 7]

**Примечание.** \* – на момент проведения настоящего исследования липосомальная форма амфотерицина В не была зарегистрирована на территории РФ, поэтому был проанализирован только ЛКАВ. Необходимо отметить, что данные по ЛКАВ приводятся только по оригинальной форме (торговое название «Абелсет»), а не по воспроизведенной форме (торговое название «Амфолип»), которую применяют на территории РФ. Это, безусловно, вносит ограничения в результаты настоящего анализа, поскольку прямой перенос данных по ЭФ и НПР для этих лекарств смоделирован, так как биоэквивалентности не обнаружено;  
 \*\* – частота зависит от вероятности инфузионных реакций;  
 \*\*\* – частота зависит от вероятности НПР.

<sup>1</sup> – Фунгизон, фл. 50 мг;

<sup>2</sup> – Кансидас, лиоф. д/инф. фл. 50 мг в 10 мл;

<sup>3</sup> – Микамин, фл. 100 мг;

<sup>4</sup> – Амфолип, фл. 5 мг/мл 10 мл

Таблица 4. Лечебно-диагностические процедуры при лечении ИК у больных в ОРИТ

Показатель	Значение (диапазон) <sup>1</sup> , руб.	Средняя частота <sup>2</sup>
Койка-день пребывания в ОРИТ	2337	21
Консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога)	170	3
УЗИ	300	2
Рентгенография легких	330	2
Взятие материала для бактериологического исследования	50	9
Посев крови	400	3
Микроскопия и посев мокроты, мочи	400	3

**Примечание.** <sup>1</sup> усредненные показатели Российской Федерации по данным поисковых систем, в том числе прайс-лист, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (г. Москва);

<sup>2</sup> частота согласно клиническим рекомендациям [13, 16]

## Анализ

**Основной сценарий.** Стоимость болезни оценивали для каждой стратегии лечения ИК. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективна, то она была «доминирующей» альтернативой. Если более дорогая альтернатива была также более эффективна, то проводили ICER. Все затраты и результаты оценки здоровья были дисконтированы в размере 5% за каждый год.

**Альтернативный сценарий.** Был проведен альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИК была равноценной во всех группах.

**Односторонний анализ чувствительности.** Многократные односторонние исследования чувствительности проводили, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария

к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность ЛС, летальность и затраты. Это было сделано с помощью изменения параметров по одному от 75 до 125% их ценности от результата, полученного при вычислении рентабельности. Генератор случайных чисел использовали для получения значений параметров из каждого распределения, эти значения пропускали через модель и таким образом были получены оценки затрат и эффективности для каждой стратегии лечения, которые применяли для получения коэффициентов эффективности затрат.

Вероятностный анализ чувствительности Монте-Карло использовали для оценки влияния неточности параметров на результаты исследования, особенно относительно эффективности

Таблица 5. Показатели, применяемые при анализе чувствительности

Вероятность	Распределение	Параметры	Значение
Стартовая эффективность			
Флуконазол	Beta	a=72,b=48	0,6
Каспофунгин	Beta	a=135,b=53	0,72
Микафунгин	Beta	a=144,b=46	0,76
Летальность			
Флуконазол	Beta	a=35,b=85	0,29
Каспофунгин	Beta	a=49,b=139	0,26
Микафунгин	Beta	a=44,b=146	0,23
Затраты на лечение ИК			
Флуконазол	Gamma	Mean=78 148, sd=6 512	
Каспофунгин	Gamma	Mean=316 792, sd=26 399	
Микафунгин	Gamma	Mean=459 183, sd=38 265	

лечения и связанных с ИК затрат. Для проведения анализа Монте-Карло неточность в ключевых параметрах модели была охарактеризована распределением вероятностей вокруг каждой из средних величин названных параметров. К таким параметрам в данном случае относили: вероятность эффективности стартовой терапии (в зависимости от метода лечения), вероятность смерти в результате ИК и смерти от других причин, а также затраты на ЛС при лечении ИК. Величины вероятности были получены в результате бета-распределения. Затраты на ЛС при лечении ИК считали полученными в ходе гамма-распределения, при этом параметры оценивали субъективно. Считали, что средняя величина связанных с ИК затрат на ЛС равна величине параметра основного сценария. Параметры и распределения переменных, включенных в вероятностный анализ, отражены в табл. 5.

Анализ чувствительности выполняли путем одновременного изменения таких показателей, как эффективность лечения ИК, летальность в связи с развитием ИК, а также затраты на ЛС при лечении ИК. В модели применяли полученные путем псевдослучайного генерирования переменные параметры, которые генерировали с использованием описанных выше математических распределений. Данную процедуру повторяли 1000 раз, результаты представляли графически. Полученные данные по общей эффективности и затратам на ЛС использовали для построения сравнительных кривых «готовности общества платить». Данные кривые отражают изменение фармакоэкономической привлекательности сравниваемых ЛС при различных порогах «готовности общества платить». Данный порог представляет сумму, которую общество гото-

во потратить на достижение определенного терапевтического эффекта.

### Результаты исследований

**Основной сценарий.** На рис. 2 представлена предполагаемая стоимость лечения ИК препаратами сравнения из расчета на одного пациента (рассчитывали с учетом вероятностей изменений состояния больного).

Как видно из представленных на рис. 2 данных, суммарные ПЗ в случае стартового лечения ИК микафунгином были оценены как более высокие (503 612 руб.) по сравнению с каспофунгином (362 497 руб.). При этом затраты на ЛС составили большую часть от общих ПЗ, а именно – от 88 до 91%. На рис. 3 отображены результаты сравнения эффективности лечения ИК в группах сравнения (в качестве критерия эффективности использованы

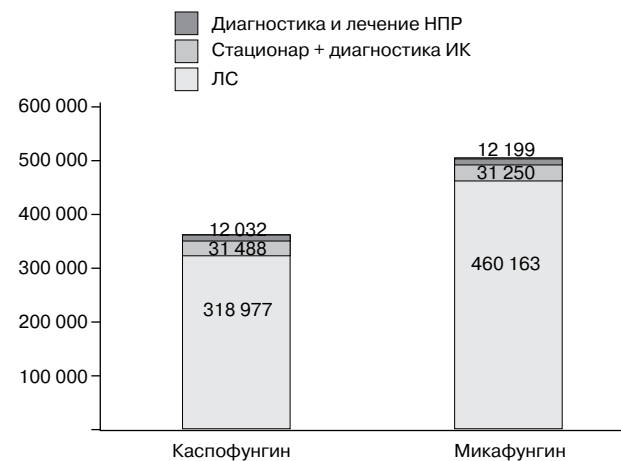


Рис. 2. Структура затрат (в руб.) в расчете на одного пациента при лечении ИК



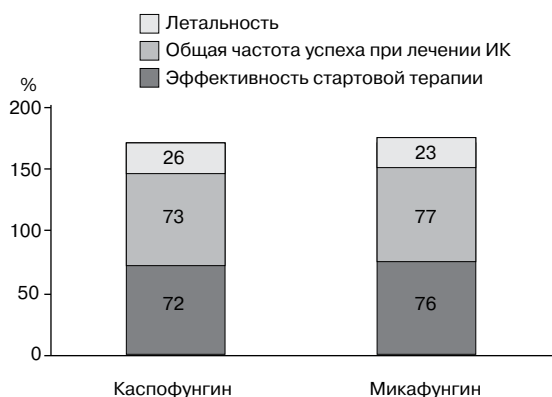


Рис. 3. Эффективность лечения (в %) ИК каспофунгином и микафунгином

показатели стартовой эффективности, летальности и общей частоты успеха при лечении ИК).

Как видно из представленных на рис. 3 данных, с точки зрения эффективности лечения ИК стартовое применение микафунгина была предпочтительным. Показатели стартовой эффективности при лечении ИК и общей частоты успеха от лечения ИК у данной стратегии выше, а летальность – ниже. Медиана частоты возникновения НПР при стартовом применении микафунгина и каспофунгина для лечения ИК была одинаковой. Были рассчитаны коэффициенты CER и ICER для сравнения микафунгина и каспофунгина при лечении ИК (рис. 4).

Как видно из данных рис.4, стратегия применения микафунгин была более затратной, но при этом более эффективной. В табл.6 представлен коэффициент ICER для стратегии применения микафунгина. Коэффициент ICER показывает сумму затрат на 1 дополнительную эффективность – общую частоту успеха при лечении ИК.

Как видно из представленных в табл. 6 данных, стартовое применение микафунгина было более затратным, но и более эффективным. Прирост затрат при сравнении микафунгина и каспофунгина показал, что стартовое лечение микафунгином

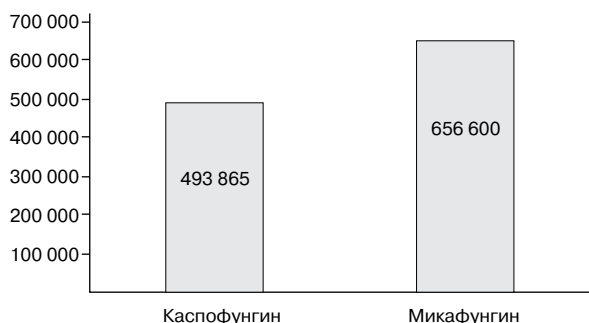


Рис. 4. Коэффициент CER при лечении ИК.

было дороже на 141 115 руб. При этом прирост эффективности составлял 0,033 (или 3%) в пользу микафунгина. Соответствующий коэффициент ICER (чтобы на каждые 100 пролеченных пациентов получить дополнительно одного успешно пролеченного больного, нужно дополнительно затратить такую сумму) составил 4 276 212 руб.

Дополнительно был проведен расчет целесообразности применения различных стратегий лечения ИК через показатель NNT. Результаты представлены в табл. 7.

Как видно из представленных в табл. 7 данных, показатель эффективности затрат (CER) был выше у микафунгина, что подтверждает большие затраты для получения 1% эффективности в сравнении с каспофунгином. Эффективность микафунгина была также выше. Согласно показателю NNT, от лечения микафунгином получит выгоду каждый 30-й пациент, т.е. на 100 пациентов получаем 3,3 дополнительно вылеченных пациента по сравнению с каспофунгином. Коэффициент оправданности затрат для микафунгина (в расчете на 100 больных) составил 3,29, а для каспофунгина – 2,76 (на 16% меньше), что свидетельствует о большей целесообразности вложений в лечение микафунгином, чем каспофунгином. Альтернативный сценарий подтвердил тенденции, полученные в основном сценарии.

**Односторонний анализ чувствительности.** Односторонний анализ чувствительности таких показателей, как эффективность стартовой терапии, летальность и стоимость исследуемых вариантов лечения, показал, что эффективность затрат наиболее чувствительна к стоимости ЛС. Односторонний анализ также показал, что при отклонении параметров сохраняются результаты и выводы, полученные в ходе основного сценария.

**Вероятностный анализ чувствительности.** Анализы чувствительности выполняли путем одновременного изменения таких показателей, как вероятность эффективности стартовой терапии, вероятность летального исхода в результате ИК и смерти от других причин, а также затраты на ЛС при лечении ИК. На рис.5 показан график соотношения общей эффективности и затрат на ЛС при лечении ИК, составленный на основании 1 000-кратного моделирования для каждого из рассматриваемых вариантов лечения.

По результатам моделирования можно утверждать, что чем больше общая эффективность лечения ИК микафунгином или каспофунгином, тем выше затраты на ЛС. На рис.6 отображены кривые приемлемости эффективности затрат, которые демонстрируют вероятность того, что микафунгин фар-

Таблица 6. Коэффициент ICER при лечении ИК

Антимикотик	ПЗ, руб.	Прирост затрат, руб.	Вероятность эффективного лечения	Прирост эффективности	ICER
Микафунгин	503 612	141 115	0,767	0,033	4 276 212
Каспофунгин	362 497	–	0,734	–	–

Таблица 7. Расчет целесообразности применения микафунгина и каспофунгина для лечения ИК с применением показателя NNT

Параметр	Микафунгин	Каспофунгин
Прямые затраты при лечении ИК, руб./пациент	503 612	362 497
Общая эффективность успешного лечения, %	76,7	73,4
CER по общей эффективности, руб.	6 566 (+1 627)	4 939
NNT по общей эффективности	1	30,3
Коэффициент оправданности затрат, %	3,29	2,76



Рис. 5. График соотношения общей эффективности и затрат на ЛС для каждого из рассматриваемых вариантов лечения ИК.

макоэкономически целесообразен по сравнению с каспофунгином при изменении значений порогового уровня фармакоэкономической целесообразности («готовности общества платить»).

На рис. 6 представлено, что с возрастанием уровня порога «готовности платить», вероятность целесообразности применения стартовой терапии микафунгином возрастает, а для каспофунгина – уменьшается. Таким образом, начиная с определенного уровня порога «готовности общества платить», более целесообразным является применение микафунгина, поскольку стратегия применения данного ЛС при лечении ИК является более эффективной. Вероятностный анализ подтверждает выводы, полученные по результатам основного и альтернативного сценария.

### Обсуждение полученных данных

В настоящем исследовании впервые в российских экономических условиях была проведена клиничко-экономическая экспертиза применения микафунгина (микамина) при лечении инвазивного кандидоза у взрослых в ОРИТ. При помощи методов математического моделирования была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость лечения ИК, с учетом таких показателей, как эффективность лечения ИК и вероятность связанного с ИК летального исхода (атрибутивная летальность или ИК-ассоциированная летальность) в каждой группе лечения. Дополнительно провели анализ литературы, посвященный фармакоэкономическим исследованиям микафунгина при лечении ИК у пациентов в ОРИТ [29–31]. Для выявления наиболее значимых показателей использовали альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИК была равноценной во

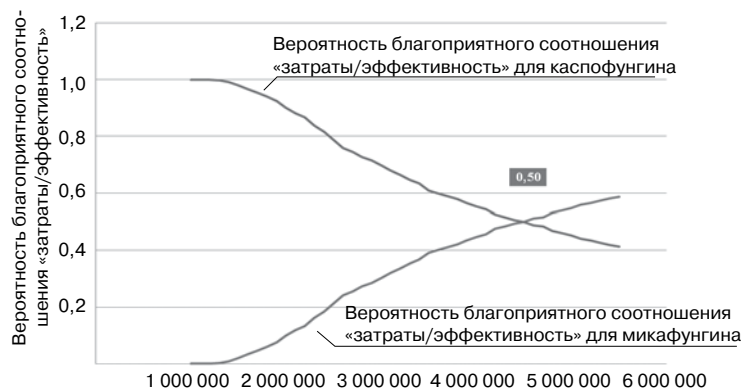


Рис. 6. Сравнительные кривые «готовности общества платить» для стартовой терапии каспофунгином и микафунгином.

всех группах. Чтобы оценить степень неточности результатов, провели детерминистический односторонний анализ чувствительности. Использовали также вероятностный анализ чувствительности Монте-Карло для оценки влияния неточности параметров на результаты исследования, особенно относительно эффективности лечения и связанных с ИК затрат. После проведенного систематического анализа литературы [14, 19–27] была определена группа пациентов, включенная в дальнейшем в настоящее фармакоэкономическое исследование. Это были больные, находящиеся в ОРИТ, получавшие первичную профилактику азольными противогрибковыми ЛС, и/или при высокой частоте устойчивости штаммов *Candida* spp. к флуконазолу *in vitro* – по данным национальных или локальных исследований. Следует отметить, что эта модель соответствует современным Российским национальным рекомендациям по лечению микозов в ОРИТ и результатам многоцентровых исследований чувствительности *Candida* spp. *in vitro* [13, 14].

В результате анализа было выявлено, что суммарные ПЗ при стартовом применении микафунгина были выше по сравнению с каспофунгином. Анализ структуры ПЗ показал, что в обеих группах сравнения наиболее затратным было применение противогрибковых средств – от 88 до 91%. С точки зрения эффективности лечения ИК, стратегия стартового применения микафунгина была предпочтительной. Показатели стартовой эффективности лечения ИК и общей частоты успеха при лечении ИК у данной стратегии выше, а летальность – ниже. Вероятность возникновения НПР при стартовой терапии микафунгином была сравнимой с таковой при лечении каспофунгином. При анализе эффективности затрат стратегия применения микафунгина была более эффективной, но при этом более затратной.

В настоящем анализе дополнительно был проведен расчет целесообразности применения различ-

ных стратегий лечения ИК с помощью показатель NNT. При сравнении стратегий лечения каспофунгином и микафунгином применение последнего дает 3,3 дополнительно вылеченных пациента на 100 человек. По сравнению с каспофунгином, коэффициент оправданности затрат для микафунгина на 16% выше. Односторонний анализ чувствительности для первой модели показал, что эффективность затрат наиболее чувствительна к изменению стоимости ЛС. Вероятностный анализ чувствительности, составленный на основании 1000-кратного моделирования для каждого из рассматриваемых ЛС, подтвердил результаты, полученные в основном и альтернативном сценариях. Таким образом, альтернативный анализ, односторонний и вероятностный анализ чувствительности подтвердили данные основного анализа.

## Выводы

1. Применение микафунгина для лечения ИК у взрослых в ОРИТ является эффективной и безопасной стратегией.

2. При лечении ИК у взрослых пациентов в ОРИТ прямые затраты на микафунгин выше, по сравнению с каспофунгином, что обусловлено более высокой стоимостью самого лекарственного средства.

3. С точки зрения эффективности лечения ИК, стратегия стартового применения микафунгина более предпочтительна. Показатели стартовой эффективности лечения ИК у стратегии терапии с использованием микафунгина несколько выше, а летальность – ниже по сравнению с каспофунгином.

4. Коэффициент оправданности затрат при использовании микафунгина для лечения ИК выше по сравнению с таковыми для каспофунгина (на 16%).

## Литература

1. Российские национальные рекомендации. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Под ред. Н.Н. Клишко. – Москва, 2010 г. – 92 с.
2. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 27 мая 2002 года N 163.
3. 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.
4. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. Ю.Б. Белоусов и соавт. – М.: Общество клинических исследователей, 2000. – 579 с.
5. Walley T., Haycox A., Boland A. (Eds.). Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004.
6. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., Weinstein M.C. (Eds.). Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press. 1996.
7. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. Фармакоэкономика 2011; 4(1):7-12.

8. 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.
9. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины : пер. с англ. под ред. Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 347 с.
10. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология: практика приемлемых решений. Под ред. В.Б. Герасимова, А.Л. Хохлова, О.И. Карпова. – М.: Медицина, 2005. – 352с.
11. [http://healthconomics.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2518:2010-01-30-14-55-49&catid=65:2009-06-03-12-29-37&Itemid=103](http://healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=2518:2010-01-30-14-55-49&catid=65:2009-06-03-12-29-37&Itemid=103).
12. Колбин А.С., Павлыш А.В., Лившиц М.С. и др. Клинико-экономическая экспертиза доцетаксела при второй линии химиотерапии метастатического рака молочной железы. Клини фармакол и тер 2010; 19(5):84-8.
13. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». – ([www.pharmindex.ru](http://www.pharmindex.ru)).
14. Веселов А.В., Клишко Н.Н., Кречикова О.И. и др. *In vitro* активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10 000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России. Клини микробиол антимикроб химиотер 2008; 10(4):345-54.
15. Pappas P., Rex J., Sobel J., et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38:161-89.
16. Pappas P., Kauffman C., Andes D., et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48:503-35.
17. 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.
18. Evidence-based medicing working group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 258:2420-5.
19. Phillips P., Shafran S., Garber G., et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16:337-45.
20. Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C., et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002; 347:2020-9.
21. Rex J., Pappas P., Karchmer A., et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. Clin Infect Dis 2003; 36:1221-8.
22. Ostrosky-Zeichner L., Oude Lashof A., Kullberg B., et al. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22:651-55.
23. Kullberg B., Sobel J., Ruhnke M., et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2005; 366:1435-42.
24. Reboli A., Rotstein C., Pappas P., et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med 2007; 356:2472-82.
25. Pappas P., Rotstein C., Betts R., et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2007; 45:883-93.
26. Kuse E.R., Chetchotisakd P., da Cunha CA., et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. Lancet 2007; 369:1519-27.
27. Dupont B.F., Lortholary O., Ostrosky-Zeichner L., et al. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in the intensive care unit: post hoc analysis of a randomized, controlled trial comparing micafungin and liposomal amphotericin B. Crit Care 2009; 13:R159.
28. Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M., Sande M.A., editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy. USA; 2010.
29. Cornely O.A., Sidhu M., Odeyemi I., et al. Economic analysis of micafungin versus liposomal amphotericin B for treatment of candidaemia and invasive candidiasis in Germany. Curr Med Res Opin 2008; 24:1743-53.
30. Zilberberg M.D., Kothari S., Shorr A.F. Cost-effectiveness of micafungin as an alternative to fluconazole empiric treatment of suspected ICU-acquired candidemia among patients with sepsis: a model simulation. Crit Care 2009; 13:R94.
31. Sidhu M.K., van Engen A.K., Kleintjens J., et al. Cost-effectiveness analysis of micafungin versus caspofungin for treatment of systemic Candida infections in the UK. Curr Med Res Opin 2009; 25:2049-59.
32. Raad I., Chapman S., Bradsher R., et al. Posaconazole salvage therapy for invasive fungal infections. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2004 Oct 30-Nov 2; Washington, DC. Abstract M-669.
33. Playford E., Eggimann P., Calandra T. Antifungals in the ICU. Curr Opin Infect Dis 2008; 21:610-9.
34. Nagappan V., Deresinski S. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent. Clinical Infectious Diseases 2007; 45:1610-7.
35. Kliche K.O., Heer-Sonderhoff A.H., Wehmeier A. Infusions-assozierte. Toxizitat dreier Amphotericin B-Formulierungen und ihre Beziehung zu Zytokin-Plasmaspiegeln. Mycoses 1995; 38:459-65.
36. Колбин А.С., Карпов О.И., Клишко Н.Н. Нежелательные эффекты системных антимикотиков. Антибиотики и химиотерапия 2003; 48:37-43.
37. 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.