

УДК 616.992.282-053.12-002:615.282.84

## Клинико-экономическая целесообразность профилактики инвазивных микозов позаконазолом в сравнении с флуконазолом и итраконазолом у пациентов с выраженной нейтропенией

Ю.Б. Белоусов<sup>1,2</sup>, А.С. Колбин<sup>3</sup>, О.А. Королева<sup>3</sup>, Д.Ю. Белоусов<sup>2,4</sup>, Н.Н. Климко<sup>5</sup><sup>1</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва, Россия<sup>2</sup> Российское общество клинических исследователей, Москва, Россия<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия<sup>4</sup> ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Россия<sup>5</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования было проведено клинико-экономическое исследование использования позаконазола в сравнении с флуконазолом или итраконазолом для первичной профилактики *инвазивных микозов* (ИМ) у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома. Рассчитаны суммарная стоимость, включающая стоимость профилактики и лечения ИМ, частота случаев возникновения микозов и количество сохраненных лет жизни для пациентов в каждой группе профилактики. Чтобы оценить степень неточности результатов, были проведены детерминистический односторонний анализ и вероятностный анализ чувствительности. В результате было показано, что среднее значение стоимости лечения микозов (рассчитывали как среднее арифметическое стоимости лечения вориконазолом, каспофунгином и липидным комплексом амфотерицина В) в группе, получавшей позаконазол, было более низкое по сравнению с группой, принимавшей флуконазол/итраконазол, на 5,6%. При детальном изучении структуры затрат было показано, что при профилактике затра-

ты в группе, получавшей позаконазол, более высокие по сравнению с группой, принимавшей флуконазол/итраконазол (разница в 12,9 раза), вследствие более высокой цены на позаконазол. При лечении развившегося микоза суммарные затраты в группе, получавшей позаконазол, были более низкие по сравнению с группой, принимавшей флуконазол/итраконазол (разница в 2,2 раза), вследствие снижения риска возникновения ИМ при профилактике позаконазолом. Анализ основного сценария свидетельствует, что режим профилактики позаконазолом одновременно менее дорогостоящий и более эффективный (доминирующий), по сравнению с режимом профилактики флуконазолом/итраконазолом. Анализ альтернативного сценария, при котором частота развития ИМ и летальности была равноценной в обеих группах профилактики, также показал доминирование стратегии профилактики позаконазолом. Односторонний анализ чувствительности показал, что частота случаев развития микозов на фоне профилактики позаконазолом имеет большее влияние на инкрементальный коэффициент эффективности затрат, чем изменение связанных с ИМ затрат или закупочной цены на противогрибковые средства.

**Ключевые слова:** инвазивный микоз, клинико-экономический анализ, позаконазол, профилактика.

Контактный адрес:  
Алексей Сергеевич Колбин  
Эл. почта: alex.kolbin@mail.ru

## Clinical and Economic Expediency of Posaconazole Comparing with Fluconazole and Itraconazole in Primary Prophylaxis of Systemic Mycoses in Severe Neutropenic Patients

Yu.B. Belousov<sup>1,2</sup>, A.S. Kolbin<sup>3</sup>, O.A. Koroleva<sup>3</sup>, D.Yu. Belousov<sup>2,4</sup>, N.N. Klimko<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Russian State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Clinical Research Society, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Pharmacoeconomic Research Centre, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Saint-Petersburg Medical Academy for Postgraduate Education, Saint-Petersburg, Russia

For the first time in Russian economic conditions and with use of mathematic modeling, clinical-economic study of posaconazole in comparison with fluconazole/itraconazole for primary prophylaxis of invasive mycoses in patients with severe neutropenia due to acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome was conducted. The total costs, consisted of costs of the prophylaxis and treatment of invasive mycoses, was calculated taking into consideration the rate of fungal infections and the number of saved life years in each prophylaxis group. As a result it has been shown that the mean cost of the treatment of invasive fungal infections (calculated as arithmetic mean of costs of voriconazole, caspofungin and amphotericin B lipid complex used for the treatment of fungal infections) in posaconazole prophylaxis group was 5.6% lower in comparison with fluconazole/itraconazole group. In detailed analysis of expenses structure the direct cost

of posaconazole prophylaxis was 12.9 times higher than in fluconazole/itraconazole group due to higher price of posaconazole. But at the same time total cost of the treatment of fungal infectious complications in posaconazole group was 2.2 times lower than in fluconazole/itraconazole group due to lower incidence of development of fungal infections. Analysis of main scenario is advising that the regimen of prophylaxis containing posaconazole is overall cost-effective in comparison with conventional fluconazole/itraconazole regimens.

One-sided sensitivity analysis has shown that the rate of development of fungal infections during the posaconazole prophylaxis has greater influence on costs incremental coefficient than direct costs of prophylactic antifungals.

**Key words:** invasive mycose, pharmacoeconomics, posaconazole, prophylaxis

### Введение

В последние десятилетия *инвазивные микозы* (ИМ) стали одной из основных причин заболеваемости и летальности у гематологических больных с нейтропенией [1,2]. Частота ИМ у больных *острым миелоидным лейкозом* (ОМЛ) или *миелодиспластическим синдромом* (МДС) может колебаться в пределах 4–45%. Летальность при инвазивном кандидозе или аспергиллезе достигает 40–50%, а при фузариозе или зигомикозе – 70% и более. Кроме того, развитие ИМ приводит к значительному увеличению продолжительности и стоимости лечения [3–5]. Таким больным обычно профилактически назначают противогрибковые препараты, так как ИМ трудно диагностировать, а несвоевременно начатое лечение сопровождается повышением летальности [1, 2].

Основными средствами антифунгальной профилактики являются азольные антимикотики – флуконазол и итраконазол. В контролируемых исследованиях было показано, что профилактическое применение этих препаратов у больных с нейтропенией приводит к снижению частоты ИМ и атрибутивной летальности [6]. Флуконазол

характеризуется хорошей переносимостью, но не активен в отношении плесневых грибов, например *Aspergillus* spp., которые являются частыми возбудителями ИМ у больных с нейтропенией. Спектр активности итраконазола шире, чем у флуконазола, и включает *Aspergillus* spp. Однако применение итраконазола ограничивают плохая переносимость раствора для приема внутрь, содержащего циклодекстрин, и непредсказуемая биодоступность капсул. Таким образом, флуконазол и итраконазол имеют ограничения, связанные с недостаточно широким спектром активности, низкой биодоступностью или плохой переносимостью [7].

Позаконазол – пероральный азольный антимикотик нового поколения с широким спектром антифунгальной активности, показавший в контролируемых клинических исследованиях более высокую эффективность при профилактическом применении у больных с нейтропенией по сравнению с флуконазолом и итраконазолом [8–10]. Проведенные в США и в Европе фармакоэкономические исследования также показали, что позаконазол превосходит флуконазол и итраконазол по клинико-экономическим показателям [11–13]. Однако известно, что результаты зарубежных экономических расчетов, в отли-

чие от клинических, нельзя полностью экстраполировать на отечественную практику из-за существенных различий в ценообразовании на медицинские услуги, в соотношении цен на ЛС и оплаты труда медперсонала. В связи с этим необходим клинико-экономический анализ профилактического применения в российских условиях позаконазола у больных с нейтропенией.

**Цель настоящего исследования** – оценить клинико-экономическую целесообразность профилактики инвазивных микозов позаконазолом в сравнении с флуконазолом/итраконазолом у больных острым миелоидным лейкозом или миелодиспластическим синдромом с выраженной нейтропенией.

### Материал и методы исследования

При проведении клинико-экономического анализа использовали отраслевые стандарты, вошедшие в «Клинико-экономические исследования», применяемые в Российской Федерации (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [14]. При проведении экономической оценки целесообразности профилактики ИМ позаконазолом использовали методологию «анализа решения» для построения модели (дерево решений) [15]. При построении «модели анализа решений» применяли рекомендации Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [16].

**Характеристика затрат.** Единицами эффективности были: (1) число предотвращенных случаев ИМ; (2) выживаемость (число сохраненных лет жизни). Параллельно с оценкой эффективности определяли общие затраты (*cost of illness* – СБ, формула для расчета СБ – сумма прямых затрат) в каждой группе профилактики для дальнейшего вычисления коэффициента стоимость-эффективность (*cost-effectiveness ratio* – CER), по формуле  $CER = ПЗ/ЭП$ , где отношение *прямых затрат* (ПЗ) к *эффективности профилактики* (ЭП) [10, 11]. При превышении эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов профилактики по сравнению с другим режимом профилактики был проведен инкрементальный анализ (*incremental cost-effectiveness ratios* – ICERs) с применением формулы  $ICER = ПЗ\ 1\ метода\ профилактики - ПЗ\ 2\ метода\ профилактики / ЭП\ 1\ метода\ профилактики - ЭП\ 2\ метода\ профилактики$ .

Данный анализ проводили при определении дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая ИМ и/или 1 года сохраненной жизни [17].

При проведении вероятностного анализа чувствительности применяли такой показатель как порог готовности общества платить или порог фармако-

экономической целесообразности (*cost-effectiveness threshold*), который рассчитывается как трехкратный *внутренний валовый продукт* (ВВП) на душу населения [18, 19].

**Стоимость профилактики инвазивных микозов.** Был составлен перечень ПЗ: стоимость койко-дня; затраты на антимикотик, включая затраты на его введение (растворы, системы, катетеры, перевязочный материал). Затраты на приобретение флуконазола и итраконазола были оценены на основании данных «Фарминдекса» [20]. В связи с тем, что бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс» на момент проведения данного исследования не содержал информации о цене позаконазола, так же как и другие Интернет-источники, информация о затратах на приобретение позаконазола была получена от компании Шеринг-Плау. Рыночная стоимость одного флакона позаконазола в России рассчитывалась<sup>1</sup> как СІР 2008 + таможенные пошлины + НДС, исходя из курса доллара на 25.09.2008. Ежедневная стоимость флуконазола была вычислена как средняя цена на одно введение для взрослого пациента (70 кг) из расчета 400 мг ежедневно; стоимость итраконазола – из расчета 200 мг два раза в день; позаконазола – 600 мг ежедневно. Затем, для расчета стоимости профилактики ИМ, ежедневные затраты на препарат были умножены на среднюю продолжительность профилактики. Для больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией стоимость профилактики флуконазолом и итраконазолом была рассчитана исходя из условий, что флуконазол получили 81% пациентов, а итраконазол – 19% [9].

**Стоимость лечения инвазивных микозов.** Был составлен перечень ПЗ: стоимость койко-дня; затраты на клинико-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза ИМ; затраты на антимикотик при лечении ИМ (на примере *инвазивного аспергиллеза* – ИА), включая затраты на его введение (растворы, системы, катетеры, перевязочный материал); затраты на диагностику нежелательных явлений; затраты на консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога) + ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, селезенки или печени + компьютерно-томографическое исследование (КТ) почек, исследования головного мозга, пазух носа, легких, почек, печени + посевы различных биосубстратов на среду Сабуро. Затраты на приобретение вориконазола, каспофунгина, липидного комплекса

<sup>1</sup> СІР (Carriage and Insurance Paid to Moscow) 2008 = 1800\$; таможенные пошлины – 10,15%; НДС = (СІР 2008+10,15%) × 10% = 198,2\$.

амфотерицина В были оценены на основании данных «Фарминдекса» [20].

**Данные о пациентах.** Популяционные данные пациентов (вес, пол, возраст, онкогематологический диагноз, риск развития ИМ), эффективность профилактики и лечения ИМ, вероятность событий ИМ или связанной с ИМ смерти (атрибутивная летальность или ИМ-ассоциированная летальность), смерть от любых других случаев в течение периода исследования были взяты из соответствующего клинического исследования [9].

Учитывали, что профилактику проводили до 84 суток, а период наблюдения в рамках исследования составил 100 суток. Во время данного периода регистрировали следующие клинические исходы: ИМ; связанный с ИМ летальный исход; другой летальный исход (не связанный с ИМ). Вероятность клинических исходов в каждой из исследуемых групп профилактики моделировали в дереве решений. Выживаемость свыше периода наблюдения в клинических исследованиях (100 суток) моделировали путем продления дерева решений с использованием 1-месячного цикла Маркова до конца жизни всех пациентов. Это позволяло экстраполировать результаты исследования за временные рамки исследований до конца жизни пациента.

**Структура модели.** Модель была основана на данных многоцентрового рандомизированного открытого исследования со «слепой» оценкой эффективности профилактики ИМ позаконазолом перорально по 600 мг в сутки (по 200 мг 3 раза в сутки) по сравнению со стандартной профилактикой азолами (перорально флуконазолом или итраконазолом) у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией (рис. 1). При этом 81% пациентов получали флуконазол (перорально по 400 мг 1 раз в сутки) и 19% – перорально итраконазол (раствор для приема внутрь по 200 мг 2 раза в сутки) [9].

Модель начиналась с выбора противогрибковой профилактики. При неэффективности профилактики у пациентов мог развиваться ИМ (см. рис. 1). Пациенты с ИМ впоследствии были подвержены риску летального исхода из-за ИМ. Учитывали, что пациенты без ИМ, а также выздоровевшие после ИМ были подвержены риску смертельного исхода вследствие других, не связанных с ИМ, причин в 100-дневный период наблюдения (временной период клинического исследования). Пациенты получали антимикотики с профилактической целью в среднем диапазоне 25–29 дней. Если профилактика была неэффективна и развился ИМ (чаще это был ИА), то пациент получал антимикотическую терапию. При этом моделировали ситуацию, когда больной получал вориконазол внутривенно (в/в) по 6 мг/кг каж-

дые 12 ч, затем 4 мг/кг каждые 12 ч первые 7 дней, далее перорально по 200 мг 2 раза в сутки до купирования клинико-микробиологических и инструментальных проявлений ИА (2–3 месяца). В случае отсутствия эффективности вориконазола в течение 10 дней проводили смену антимикотической терапии: назначали липидный комплекс амфотерицина В внутривенно по 3–5 мг/кг в сутки или комбинацию вориконазола перорально по 400 мг в сутки с каспофунгином по 50 мг в/в в сутки до купирования клинико-микробиологических и инструментальных проявлений ИА (2–3 месяца). Процентное распределение между группами планировали из расчета 50% согласно данным Американского общества по инфекционным болезням по лечению ИА [21]. Данные по эффективности лечения ИА получали, исходя из международных клинических исследований и рекомендаций [21–25].

Учитывая, что частота летальных исходов вследствие основных заболеваний и нежелательных явлений не отличалась в исследуемых группах, неассоциированная с ИМ летальность предполагалась одинаковой для всех групп в каждом из исследований. Данные по выживаемости после 100-дневного периода по завершении профилактики оценивали с использованием вторичных источников. Так, данные по 5-летнему выживанию для пациентов с ОМЛ были получены из базы данных Национального Института Рака США [26]. Данные по 5-летнему выживанию для пациентов с МДС были получены из долгосрочного исследования эффективности интенсивных режимов химиотерапии МДС [27].

**Источники данных.** Модель включала в себя данные по затратам каждого из возможных исходов и вероятность каждого исхода. Результаты модели выражали в общей стоимости (затратах), частоте ИМ и годах жизни. Параметры для моделей и источники данных приведены в табл. 1–3.

**Проведение анализа.** Данные были обработаны методом математической статистики в среде MS Windows (пакет программы MS Excel).

**Основной сценарий.** Общее количество ИМ и продолжительность жизни (лет) были определены для каждой из исследуемых групп. Общая стоимость была определена для каждой исследуемой группы и включала стоимость профилактики и лечения ИМ (ИА) для тех пациентов, у которых был диагностирован ИМ. Инкрементальные коэффициенты стоимость-эффективность (ICERs) оценивали первичным упорядочиванием стратегий профилактики по возрастающей величине стоимости. Если менее дорогостоящая стратегия была более эффективной, то ее считали «домини-

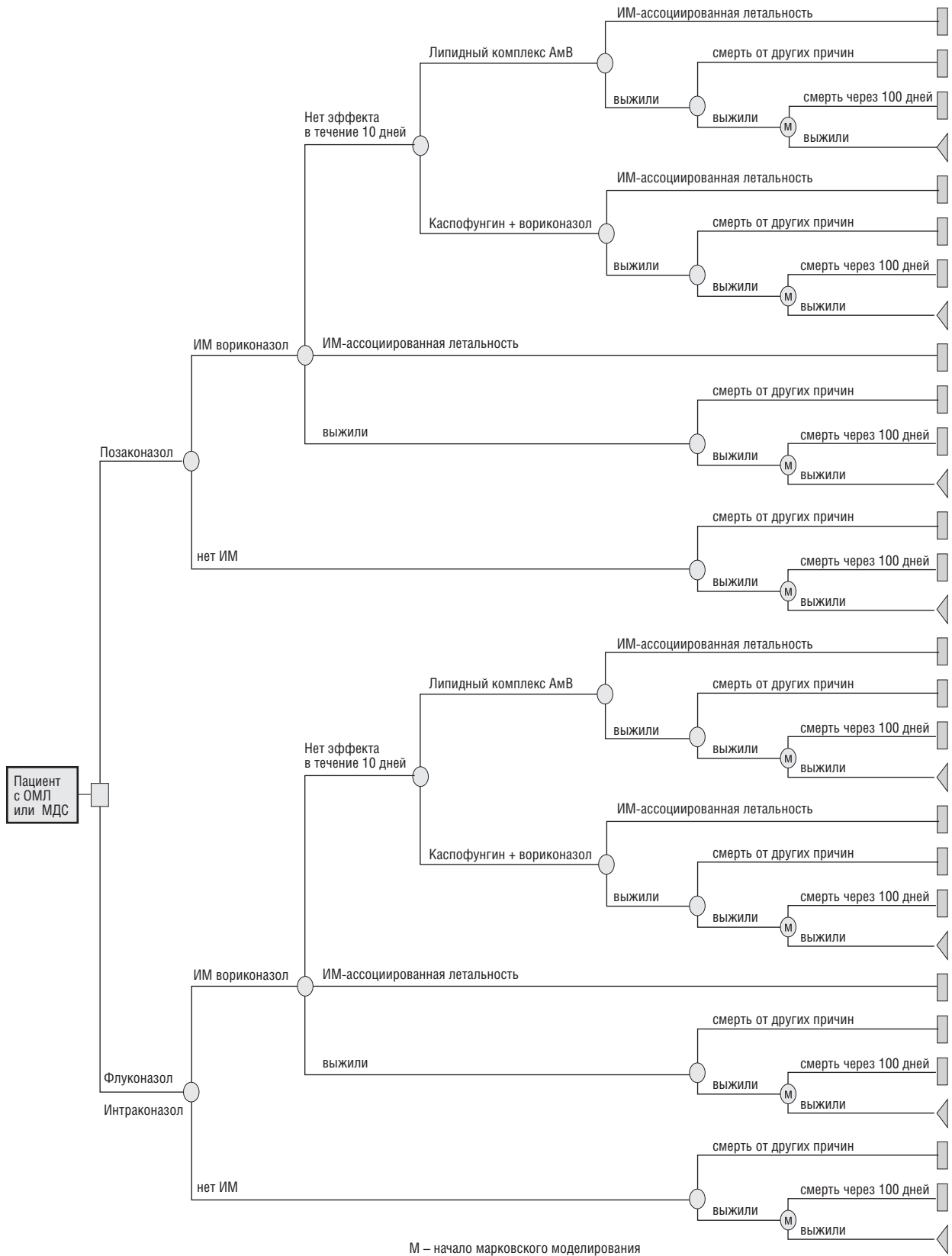


Рис. 1. Дерево решений для фармакоэкономической оценки профилактики ИМ у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией.



**Таблица 1.** Показатели и источники данных для фармакоэкономической оценки профилактики ИМ у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией

Параметры модели	Значение	Источник
Эффективность профилактики, %:		
частота развития ИМ при профилактике позаконазолом	0,05	[9]
частота развития ИМ при профилактике флуконазолом/итраконазолом	0,11	[9]
Вероятность смерти вследствие развития ИМ, %:		
частота ИМ-ассоциированной смерти (атрибутивная летальность) при профилактике позаконазолом	0,36	[9]
частота ИМ-ассоциированной смерти (атрибутивная летальность) при профилактике флуконазолом/итраконазолом	0,48	[9]
Вероятность смерти от других причин в течение 100 дней	0,15	[9]
Относительная выживаемость свыше 100 дней для пациентов с ОМЛ	0,21	[26]
Относительная выживаемость свыше 100 дней для пациентов с МДС	0,08	[27]
Стоимость, руб.:		
стоимость позаконазола (в день)	7789 <sup>1</sup>	SP
стоимость флуконазола (в день)	746 <sup>2</sup>	[20]
стоимость итраконазола (в день)	503 <sup>3</sup>	[20]
Длительность, дни		
длительность профилактики позаконазолом	24,9	[9]
длительность профилактики флуконазолом	28,9	[9]
длительность профилактики итраконазолом	24,9	[9]
Коэффициент дисконтирования, %	5	[14]
ВВП, руб.	232302	[18]
Порог готовности общества платить, руб.	697000	[18; 19]

**Примечание.** <sup>1</sup> Ноксифил, суспензия для приема внутрь, 105 мл (40 мг/мл), 1 фл;

<sup>2</sup> Дифлюкан, капсул. 50 мг № 7

<sup>3</sup> Орунгал, 150 мл (10 мг/мл), 1 фл.

рующей», и инкрементальный коэффициент стоимость-эффективность (ICER) не вычисляли. Если более дорогостоящая стратегия была также более эффективной, то ICER определяли как отношение инкрементальной стоимости (разница в стоимости двух стратегий) к инкрементальной эффективности (разница в эффективности двух стратегий). Все затраты и результаты здоровья дисконтировали в размере 5% за каждый год [14, 15].

**Альтернативный сценарий.** Был проведен альтернативный сценарий, в котором летальность в случае развития ИМ была равноценной в обеих группах профилактики: 0,43 – при профилактике ИМ у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне ОМЛ или МДС.

**Анализ чувствительности.** Были проведены многократные односторонние исследования чувствительности, чтобы проверить устойчивость полученных результатов модели к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность препарата, частота развития ИМ по основному сценарию,

затраты. Это было сделано путем изменения параметров по одному от 75% до 125% от их исходных величин и последующего определения результатов. При оценке эффективности позаконазола разброс величин в одностороннем анализе чувствительности рассчитывали, исходя из 95% доверительного интервала в отношении шансов для позаконазола в сравнении с флуконазолом или итраконазолом (по результатам исследования). Вероятностный анализ чувствительности Монте-Карло использовали для оценки влияния неточности параметров на результаты исследования, особенно относительно эффективности лечения и связанных с ИМ 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 развития ИМ (в зависимости от метода профилактики), вероятность смерти в результате ИМ и смерти от других причин, а также стоимость лече-

Таблица 2. Лечебно-диагностические процедуры и их стоимость при ИМ у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией

Показатель	Значение (диапазон), руб.*	Средняя частота	Источник
Койко-день при ОМЛ и МДС	2175 (2000–2500)	100	[9, 28]
Консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога)	300 (205–400)	13	[21, 25]
Компьютерно-томографическое исследование легких	4000 (3500–5000)	3	[21, 25]
Компьютерно-томографическое исследование пазух носа	4000 (3500–5000)	3	[21, 25]
Определение антигена <i>Aspergillus</i> (галактоманна) в сыворотке крови	1500 (1200–2000)	3	[21, 25]
Микроскопия и посев мокроты, отделяемого из носа	1000 (700–1200)	3	[21, 25]
Бронхоскопия	900 (800–1100)	2	[21, 25]
Посев крови на среду Сабуро	1000 (500–1200)	6	[21, 25]
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	600 (500–1500)	3	21; 25

Примечание. \* средние показатели по России (по данным поисковых систем в Интернете)

Таблица 3. Показатели и источники данных для клинико-экономической оценки лечения ИМ у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией

Параметры модели	Значение	Источник
Эффективность лечения ИА, %:		
вориконазол	0,53	[21]
вориконазол и каспифунгин	0,45	[21, 22, 29]
липидный комплекс амфотерицина В	0,44	[21, 22, 25, 30]
Стоимость лечения ИА, руб.:		
каспифунгин (1 день)	17242 <sup>1</sup>	[20]
липидный комплекс амфотерицина В (1 день)	43050 <sup>2</sup>	[20]
вориконазол <i>per os</i> (1 день)	4020 <sup>3</sup>	[20]
вориконазол в/в (1 день)	14000 <sup>4</sup>	[20]
Стоимость введения парентеральных антимикотиков, руб.:		
стоимость центрального венозного катетера длительного стояния	6000	[20]
Для липидного комплекса амфотерицина В – премидикация, руб.:		
анальгин 50% 2 мл + димедрол 1% 1 мл	15	[20]
до и после инфузии в/в до 300 мл физиологического раствора	10	[20]
Диагностика и лечение нежелательных явлений, руб.:		
биохимический анализ крови	1000/3 дня	[20]
Только для липидного комплекса амфотерицина В, руб.:		
коррекция уровня электролитов	10	[20]
Длительность, дни:		
длительность лечения ИМ (ИА)	60–90 <sup>5</sup>	[21, 31]

Примечание. <sup>1</sup> Кансидас, лиоф. д/ин. 50 мг фл. 10 мл  
<sup>2</sup> Амфолип, фл. 5 мг/мл 10 мл № 1  
<sup>3</sup> Вифенд, табл. п/обол. 200 мг № 14  
<sup>4</sup> Вифенд, лиоф. д/ин. фл. 200 мг  
<sup>5</sup> В анализе длительность лечения ИМ (ИА) составляла 90 дней

ния ИМ. Величины вероятности были получены в результате бета-распределения, при этом параметры отражали объем выборки по результатам исследования, а затраты, связанные с ИМ, было решено считать полученными в ходе гамма-распределения, при этом параметры оценивали субъективно. Таким образом, было решено считать, что средняя величина связанных с ИМ затрат равна величине параметра основной модели, а стандартное отклонение составляет 15% средней величины. 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 профилактики, исходя из которых затем обычным путем рассчитывали возрастающую стоимость и эффективность. Такое получение значений параметров и пропускание их через модель повторяли 1000 раз; результаты были представлены графически.

Моделирование по методу Монте-Карло сделало возможным оценку вероятности каждого из трех событий при профилактике позаконазолом в сравнении со стандартным режимом профилактики: (1) позаконазол является доминирующим (превосходит по эффективности/безопасности и меньше по суммарной стоимости профилактики и лечения случаев ИМ); (2) позаконазол является доминируемым (превосходит по эффективности/безопасности и больше по суммарной стоимости профилактики и лечения случаев ИМ, при этом стоимость сохраненного года жизни превышает пороговый уровень фармакоэкономической целесообразности); или (3) позаконазол является фармакоэкономически целесообразной стратегией (превосходит по эффективности/безопасности и больше по суммарной стоимости профилактики и лечения случаев ИМ, при этом стоимость сохраненного года жизни не превышает пороговый уровень фармакоэкономической целесообразности).

Пороговым уровнем фармакоэкономической целесообразности для России считали стоимость сохраненного года жизни равной 697 000 руб (€19 634). Данный показатель был рассчитан на основании рекомендаций ВОЗ как 3-кратное ВВП на душу населения [18, 19].

Дополнительно результаты представили в виде кривой приемлемости эффективности затрат (cost-effectiveness acceptability curve – CEAC), которая была получена систематическим переводом прямой, отражающей пороговый уровень фармакоэкономической целесообразности за сохраненный год жизни, из горизонтальной в вертикальную позицию (таким образом, увеличивался пороговый уро-

вень фармакоэкономической целесообразности) и перерасчетом соотношения между результатами анализа ниже порогового уровня фармакоэкономической целесообразности и всеми результатами анализа.

Вероятностный анализ чувствительности был проведен только для показателя стоимость года сохраненной жизни в связи со сложностью интерпретации порогового уровня фармакоэкономической целесообразности за один случай предотвращенного ИМ.

### Результаты исследования

#### Основной сценарий. Затраты на лечение.

На рис. 2 представлены стоимость профилактики и лечения ИМ (среднее значение стоимости лечения ИМ рассчитывалось как среднее арифметическое стоимости препаратов вориконазол и каспофунгин и препарата липидный комплекс амфотерицина В) в расчете на одного пациента и суммарная стоимость в каждой из исследуемых групп. Суммарная стоимость в группе, получавшей позаконазол, была более низкая по сравнению с группой, принимавшей флуконазол/итраконазол (415 293 руб. против 440 073 руб.), при более высокой стоимости профилактики (225 102 руб. против 17 426 руб.) и более низкой стоимости лечения ИМ (190 191 руб. против 422 647 руб.).

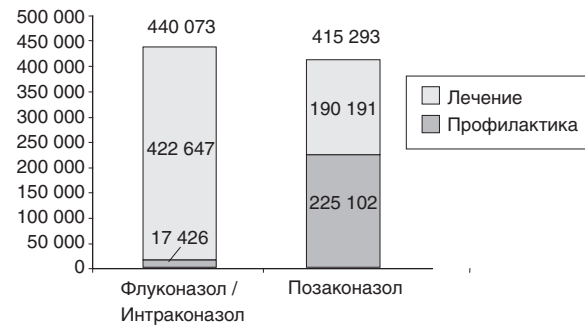


Рис. 2. Стоимость (в рублях) профилактики и лечения ИМ в группах, получавших позаконазол и флуконазол/итраконазол, у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией, в расчете на одного пациента.

**Инкрементальный коэффициент стоимость-эффективность.** В табл.4 приведены данные по стоимости, частоте предотвращенных случаев ИМ и по сохраненным годам жизни, которые используют для оценки эффективности затрат. Как видно из представленных данных, преимущества профилактики позаконазолом по сравнению с флуконазолом/итраконазолом были следующими: число предотвращенных случаев ИМ было больше на 0,06 и



Таблица 4. Эффективность затрат, связанных с профилактикой ИМ позаконазолом (ПОЗ), в сравнении с флуконазолом/итраконазолом (ФЛУ/ИТР) у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией, в расчете на одного пациента

Профилактика	Суммарная стоимость, руб.*	Инкрементальная стоимость, руб.*	Частота ИМ	Инкрементальная эффективность*	Годы жизни*	Сохраненные годы жизни*	ICER (за 1 год сохраненной жизни)	ICER (за 1 случай предотвращения ИМ)
ФЛУ/ИТР	440 073	–	0,11	–	0,72	–	–	–
ПОЗ	415 293	–24 779	0,05	0,06	0,74	0,02	Доминанта	Доминанта

Примечание. \* с учетом дисконтирования

Таблица 5. Эффективность затрат, связанных с профилактикой ИМ позаконазолом, в сравнении с флуконазолом/итраконазолом у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией, в расчете на одного пациента (альтернативный сценарий)

Профилактика	Суммарная стоимость, руб.*	Инкрементальная стоимость, руб.*	Частота ИМ	Инкрементальная эффективность*	Годы жизни*	Сохраненные годы жизни*	ICER (за 1 год сохраненной жизни)	ICER (за 1 случай предотвращения ИМ)
ФЛУ/ИТР	440 073	–	0,11	–	0,72	–	–	–
ПОЗ	415 293	-24 779	0,05	0,06	0,74	0,02	Доминанта	Доминанта

Примечание. \* с учетом дисконтирования

Таблица 6. Односторонний анализ чувствительности показателя эффективности затрат, связанных с профилактикой ИМ позаконазолом, в сравнении с флуконазолом/итраконазолом у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией

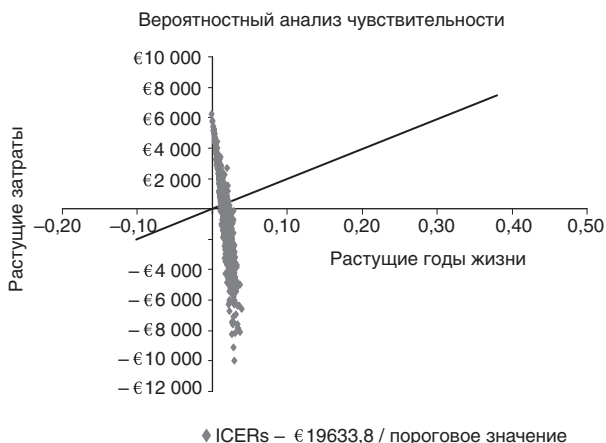
Параметр	Базовое значение	Отклонение в меньшую сторону*	Отклонение в большую сторону*	ICER для отклонения в меньшую сторону (руб./1 год сохраненной жизни)	ICER для отклонения в большую сторону (руб./1 год сохраненной жизни)	Величина отклонения ICER
Риск ИМ (ПОЗ)	0,05	0,0375	0,0625	Доминанта	1 414 870	–
Риск ИМ (ФЛУ)	0,11	0,08	0,14	2 302 880	Доминанта	–
Стоимость лечения ИМ, руб.	3 842 245	2 881 684	4 802 806	1 727 160	Доминанта	–
Стоимость лечения ФЛУ/ИТР, руб.	746/503	560/377	933/629	доминанта	Доминанта	–

Примечание.\* значения вычислялись как отклонения ±25% от значений модели, кроме риска ИМ (ПОЗ) – в пределах 95% ДИ.

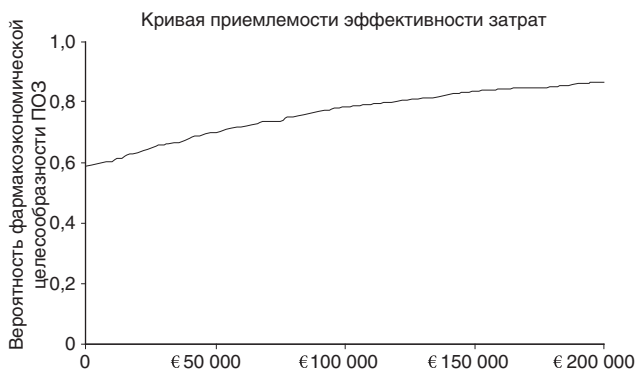
показатель сохраненных лет жизни больше на 0,02 (в расчете на одного пациента). Инкрементальный коэффициент стоимость-эффективность не рассчитывали вследствие доминирующей профилактики позаконазолом в сравнении с профилактикой флуконазолом/итраконазолом (менее дорогостоящая и более эффективная).

**Альтернативный сценарий.** В альтернативном сценарии летальность в случае развития ИМ была равноценной в обеих группах профилактики – 0,43. Табл. 5 содержит результаты оценки по альтернативному сценарию.

Как видно из представленных в табл. 5 данных, преимущества профилактики позаконазолом по сравнению с флуконазолом/итраконазолом были следующими: число предотвращенных случаев ИМ было больше на 0,06 и показатель сохраненных лет жизни больше на 0,02 (в расчете на одного пациента). Инкрементальный коэффициент стоимость-эффективность не рассчитывали вследствие доминирующей профилактики позаконазолом в сравнении с профилактикой флуконазолом/итраконазолом (менее дорогостоящая и более эффективная).



**Рис. 3.** Диаграмма рассеяния для 1000 случаев моделирования по двум параметрам – возрастающая стоимость и возрастающая продолжительность жизни – при сравнении двух стратегий профилактики ИМ (позаконазолом и флуконазолом/итраконазолом) у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией.



**Рис. 4.** Вероятность фармакоэкономической целесообразности позаконазола по сравнению с флуконазолом / итраконазолом при его применении для профилактики ИМ у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией.

**Анализ чувствительности**

**Односторонний анализ чувствительности.**

В табл. 6 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности таких показателей, как частота развития ИМ на фоне профилактики позаконазолом в сравнении с флуконазолом, стоимость лечения ИМ (рассматривали среднюю стоимость), а также стоимость профилактики флуконазолом/итраконазолом. Результаты данного анализа показывают, что эффективность затрат на профилактику позаконазолом наиболее чувствительна к риску возникновения ИМ. При этом изменение затрат, связанных с лечением ИМ и закупочной ценой противогрибковых профилактических препаратов,

не оказывает существенного влияния на результаты модели.

**Вероятностный анализ чувствительности.**

Анализ чувствительности выполняли путем одновременного изменения таких показателей, как частота развития ИМ, летальность в связи с развитием ИМ, летальность по другим причинам в течение 100 дней и стоимость лечения ИМ. На рис. 3 показана диаграмма возрастающей стоимости в отношении к возрастающей продолжительности жизни, составленная на основании 1000-кратного моделирования. Небольшое количество точек слева от вертикальной оси и вверх от горизонтальной оси означают очень небольшую вероятность (менее 1%) того, что позаконазол окажется доминируемой стратегией (т.е. более дорогостоящей и менее эффективной) по отношению к профилактике флуконазолом/итраконазолом. Часть точек, которые находятся справа от вертикальной оси и выше предельной отметки 697 000 руб. (€19 634) за сохраненный год жизни показывает, что также существует вероятность того, что инкрементальный коэффициент эффективности затрат для позаконазола окажется выше 697 000 руб. (€19 634) за сохраненный год жизни (в сравнении с флуконазолом/итраконазолом). Небольшое количество точек над горизонтальной осью и ниже предельной отметки (прямая) говорит о небольшой вероятности того, что инкрементальный коэффициент эффективности затрат для позаконазола окажется между 0 руб. и 697 000 руб. (€19 634). В то же время подавляющая часть (58,8%) находится в зоне ниже горизонтальной оси, в которой стратегия применения позаконазола эффективнее и дешевле (т.е. доминирует). Среднее значение ICER (инкрементальный коэффициент) – dominant (т.е. стратегия профилактики позаконазолом доминирует).

На рис. 4 отображена кривая приемлемой эффективности затрат, которая демонстрирует вероятность того, что позаконазол фармакоэкономически целесообразен по отношению к флуконазолу/итраконазолу при изменении значений порога фармакоэкономической целесообразности. Вероятность того, что позаконазол является фармакоэкономически целесообразным при пороговом уровне 697 000 руб. (€19 634) за 1 год сохраненной жизни равна 63,4%, при 1 775 000 руб. (€50,000) вероятность составляет 70,1% и при значении 3 550 000 руб. (€100,000) – 78,4%.

**Обсуждение результатов исследования**

В настоящем исследовании впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования было проведено

клинико-экономическое исследование использования позаконазола для первичной профилактики ИМ у больных с выраженной нейтропенией. Фармакоэкономическую целесообразность применения позаконазола сравнивали с использованием флуконазола или итраконазола у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией. При помощи методов математического моделирования была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость профилактики и лечения ИМ, определены частота случаев возникновения ИМ и количество сохраненных лет жизни для пациентов в каждой группе профилактики [14,15]. Для экстраполяции клинических исходов до конца жизни пациентов созданная на основании результатов опубликованных клинических исследований модель была дополнена циклами Маркова с периодом, равным одному месяцу, в которых частота летальных исходов зависела от основного диагноза пациента. Вероятность развития ИМ, летального исхода в связи с развитием ИМ и летального исхода от других причин в течение всех 100 дней клинического наблюдения для пациентов с ОМЛ (МДС) оценивали исходя из результатов исследований; летальность на протяжении более долгого срока, за пределами клинического исследования, стоимость препаратов и стоимость лечения ИМ оценивали исходя из опубликованных источников [9, 20]. Фармакоэкономические показатели рассчитывали в виде стоимости предотвращения ИМ и стоимости сохраненного года жизни. Чтобы оценить степень неточности результатов, были проведены детерминистический односторонний анализ и вероятностный анализ чувствительности [14, 15, 17]. Выводы основаны на определенных предположениях (conservative assumptions) и на результатах анализа чувствительности.

В результате при анализе прямых затрат было показано, что среднее значение стоимости лечения ИМ (рассчитывали как среднее арифметическое стоимости препаратов вориконазола, каспифунгина и липидного комплекса амфотерицина В) в группе, получавшей позаконазол, было более низкое по сравнению с группой, принимавшей флуконазол/итраконазол (415 293 руб. против 440 073 руб. соответственно). Установлено, что разница составляет 0,94 с менее затратной тактикой применения позаконазола. Иначе, применение позаконазола на 5,6% дешевле, чем флуконазола/итраконазола. Полученные данные сравнимы с результатами 2 проведенных в США исследований, где разница была 1,82 и 1,08 [11, 13].

В то же время при детальном изучении структуры затрат было показано, что при профилактике

затраты в группе, получавшей позаконазол, более высокие по сравнению с группой, принимавшей флуконазол/итраконазол (225 102 руб. и 17 426 руб. соответственно, разница в 12,9 раза или на 92%), вследствие более высокой цены на позаконазол. При лечении развившегося ИМ суммарные затраты в группе, получавшей позаконазол, более низкие по сравнению с группой, принимавшей флуконазол/итраконазол (190 191 руб. и 422 647 руб., разница в 2,2 раза или на 55%), вследствие снижения риска возникновения ИМ при профилактике позаконазолом. Полученные данные согласуются с данными проведенного в Голландии исследования [12].

В процентном соотношении от общей суммы затрат в группе позаконазола частота затрат на профилактику в нашем исследовании составляла 54% (в Голландии – 61%), а на лечение ИМ – 46% (в Голландии 39%). В группе флуконазола/итраконазола на профилактику приходилось 4% (в Голландии – 11%), а на лечение ИМ – 96% (в Голландии 89%).

Анализ основного сценария свидетельствует, что режим профилактики позаконазолом одновременно менее дорогостоящий и более эффективный (доминирующий), по сравнению с режимом профилактики флуконазолом/итраконазолом. Анализ альтернативного сценария, при котором частота развития ИМ и летальности была равноценной в обеих группах профилактики, также показал доминирование стратегии профилактики позаконазолом. Полученные данные согласуются с полученными в США результатами, в которых позаконазол также был доминирующей стратегией [11, 13].

Односторонний анализ чувствительности показал, что частота случаев развития ИМ на фоне профилактики позаконазолом имеет большее влияние на инкрементальный коэффициент эффективности затрат, чем изменение связанных с ИМ затрат или закупочной цены на противогрибковые средства. Это результат того, что разница в частоте возникновения ИМ между двумя исследуемыми группами была статистически значимой.

Результаты данного анализа позволяют сделать вывод о том, что в России использование позаконазола вместо флуконазола или итраконазола для профилактики ИМ среди пациентов с ОМЛ и МДС является фармакоэкономически целесообразным с вероятностью 63,4%, если порог стоимости 1 года сохраненной жизни составит 697 000 руб. (€19 634). Учитывая то, что формула для расчета предельной стоимости года сохраненной жизни (порог готовности общества платить) предложен ВОЗ, но официально не рекомендован законодательной и исполнительной властью в РФ, мы позволили уве-

личение предельного показателя до 3 550 000 руб. за сохраненные годы жизни. При этом, вероятность фармакоэкономической целесообразности составит 78,42%.

### Выводы

1. Анализ прямых затрат показал, что профилактическое применение позаконазола приводит к снижению среднего значения стоимости лечения инвазивных микозов по сравнению с флуконазолом или итраконазолом.

2. У пациентов с ОМЛ и МДС затраты на применение позаконазола для профилактики ИМ были в 12,9 раз выше, чем при применении флуконазола или итраконазола, вследствие более высокой цены на позаконазол.

3. При лечении развившегося ИМ суммарные затраты при применении позаконазола были уже в 2,2 раза ниже, чем при применении флуконазола

или итраконазола, вследствие более низкого риска развития ИМ при профилактическом применении позаконазола у пациентов с ОМЛ и МДС.

4. Клинико-экономический анализ свидетельствует, что у больных острым миелоидным лейкозом и миелодиспластическим синдромом профилактическое применение позаконазола является одновременно менее дорогостоящим и более эффективным (доминирующим) по сравнению с флуконазолом и итраконазолом.

5. В случае использования рекомендованного ВОЗ расчета порога фармакоэкономической целесообразности/готовности общества платить (за 1 год сохраненной жизни), назначение позаконазола по сравнению с флуконазолом или итраконазолом для профилактики ИМ у пациентов с ОМЛ и МДС является фармакоэкономически целесообразным.

### Литература

- Rüping M.J., Vehreschild J.J., Cornely O.A. Antifungal treatment strategies in high risk patients. *Mycoses* 2008;51:46-51.
- Rogers T.R., Frost S. Newer antifungal agents for invasive fungal infections in patients with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2009; 144(5):629-41.
- Viscoli C., Girmenia C., Marinus A., et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999; 28:1071-9.
- Lin S.J., Schranz J., Teutsch S.M. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32: 358-66.
- Bow E.J., Loewen R., Cheang M.S., Schacter B. Invasive fungal disease in adults undergoing remission-induction therapy for acute myeloid leukemia: the pathogenetic role of the antileukemic regimen. *Clin Infect Dis* 1995; 21:361-9.
- Cornely O.A., Ullmann A.J., Karthaus M. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood* 2003;101: 3365-72.
- Vardakas K.Z., Michalopoulos A., Falagas M.E. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Haematol* 2005; 131:22-8.
- Groll A.H., Walsh T.J. Posaconazole: clinical pharmacology and potential for management of fungal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3:467-87.
- Cornely O.A., Maertens J., Winston D.J., et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356:348-59.
- Frampton J.E., Scott L.J. Posaconazole : a review of its use in the prophylaxis of invasive fungal infections. *Drugs* 2008; 68(7):993-1016.
- Collins C.D., Ellis J.J., Kaul D.R. Comparative cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with prolonged neutropenia. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(23):2237-43.
- Stam W.B., O'Sullivan A.K., Rijnders B., et al. Economic evaluation of posaconazole vs. standard azole prophylaxis in high risk neutropenic patients in the Netherlands. *Eur J Haematol* 2008; 81(6):467-74.
- O'Sullivan A.K., Pandya A., Papadopoulos G., et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among neutropenic patients in the United States. *Value in Health. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* 1098-3015/08.
- 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.
- Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Ю.Б. Белоусов [и др.]. - М.: Общество клинических исследователей, 2000. - 579 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.
- Walley T., Haycox A., Boland A. (Eds.). *Pharmacoeconomics*. Elsevier Health Sciences, 2004.
- Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и

- медицинских изделий - ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
19. 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.
  20. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». – 2008. (www.pharmindex.ru)
  21. 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.
  22. Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M., Sande M.A., editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-eighth edition). USA; 2008.
  23. 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 2008;347(6):408-15.
  24. Maertens J., Raad I., Petrikos J., et al. Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group. Efficacy and Safety of Caspofungin for Treatment of Invasive Aspergillosis in Patients Refractory to or Intolerant of Conventional Antifungal Therapy. Clin Infect Dis. 2004; 39: 1563-71.
  25. Pranatharthi H. Chandrasekar and James I. Ito. Amphotericin B Lipid Complex in the Management of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients. Clinical Infectious Diseases. 2005; 40:S392–S400.
  26. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2003. Age-adjusted SEER incidence and US death rates and 5-year relative survival rates. 2006.
  27. Kantarjian H., Beran M., Cortes J., O'Brien S., et al. Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. Cancer 2006; 106:1099-109.
  28. Багге Д.А. Медико-экономические аспекты применения метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: автореф. дис..канд.мед.наук. М., 2008.- 26 с.
  29. Pauw B., Rex J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infection Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008; 46:1813-49.
  30. 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.
  31. 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.