

# Клинико-экономический анализ использования вориконазола для лечения инвазивного аспергиллеза в Российской Федерации

В.И. Игнатьева<sup>1</sup>, М.В. Авксентьева<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Российская академия народного хозяйства и государственной службы при президенте РФ;

Россия, 119571, Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России;

Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Виктория Игоревна Игнатьева igrateva@hta-rus.ru

**Введение.** На основании данных клинических исследований вориконазол рекомендован в качестве препарата выбора при лечении инвазивного аспергиллеза (ИА) — распространенного инфекционного осложнения, возникающего у иммунокомпрометированных пациентов и характеризующегося тяжелым течением и высокой летальностью.

**Целью настоящего исследования** было проведение оценки затратной эффективности вориконазола по сравнению с другими препаратами, рекомендованными в российской практике для лечения ИА у взрослых пациентов, с позиции медицинской организации.

**Материалы и методы.** Для достижения целей настоящего исследования была построена модель по типу «дерева решений», в которой проводилось сравнение 3 альтернативных вариантов лечения ИА у взрослых пациентов, выделенных в зависимости от лекарственного препарата в 1-й линии терапии: 1) вориконазол, 2) каспифунгин или 3) липидный комплекс (ЛК) амфотерицина В. Эффективность оценивалась как вероятность выживания пациента в течение 14 нед с начала лечения. Учитывались затраты на лекарственные препараты и увеличение длительности госпитализации в связи с развитием серьезных нежелательных явлений. Значения параметров для модели были определены на основании опубликованных результатов клинических исследований, затраты рассчитывались на основании данных о ценах лекарственных препаратов в государственных закупках и средней стоимости койко-дня в системе обязательного медицинского страхования. Проведен вероятностный анализ чувствительности.

**Результаты.** В результате моделирования было показано, что использование вориконазола для лечения ИА является доминирующей стратегией по сравнению с использованием каспифунгина и ЛК амфотерицина В, обеспечивая сокращение затрат при достижении наибольшего эффекта. Вероятностный анализ чувствительности (1000 симуляций) показал устойчивость выявленной закономерности.

**Заключение.** Использование вориконазола для лечения ИА позволяет сохранить наибольшее число жизней при минимальных затратах по сравнению с другими препаратами, рекомендованными в российской практике.

**Ключевые слова:** инвазивный аспергиллез, фармакоэкономика, моделирование, эффективность затрат, вориконазол, каспифунгин, амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В, анализ затрат, анализ эффективности, анализ чувствительности

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-2-14-25

## Clinical and economic analysis of voriconazole using for treatment of invasive aspergillosis in Russian Federation

V.I. Ignatieva<sup>1</sup>, M.V. Avksentieva<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 82, Bldg. 1 Prosp. Vernadskogo, Moscow, 119571, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8, Bldg. 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

**Introduction.** Based on clinical studies data voriconazole is recommended as the drug of choice for treatment of invasive aspergillosis (IA) — a wide-spread infectious complications occurring in immunocompromised patients and is characterized by severe clinical course and high mortality.

**The aim of this study** was to assess the cost-effectiveness of voriconazole compared to other preparations recommended in the Russian practice for the treatment of IA in adult patients.

**Materials and methods.** The authors constructed a «decision tree» type of model, which compared the three treatment alternatives for the IA in adult patients, depending on the drug in first-line therapy: 1) voriconazole, 2) caspofungin, or 3) amphotericin B lipid complex (LC). Efficacy was assessed as the probability of patient survival within 14 weeks of starting treatment. We took into account the drugs cost and an increase in the hospitalization duration due to the development of serious adverse events. The model parameters were determined on the basis of the published results of clinical studies, the costs were calculated on the basis of medicines prices in the public procurement and the average bed-day cost in system of obligatory health insurance. Probabilistic sensitivity analysis was performed.

**Results.** It has been shown that the use of voriconazole for treatment of IA is the dominant strategy compared to the use of caspofungin and amphotericin B LC, providing cost reduction while achieving maximum effect. Probabilistic sensitivity analysis (1000 simulations) showed stability of the revealed pattern.

**Conclusion.** The use of voriconazole in the treatment of IA allows to save the greatest number of lives at minimal cost compared to other preparations recommended in the Russian practice.

**Key words:** invasive aspergillosis, pharmacoeconomics, modeling, cost-effectiveness, voriconazole, caspofungin, amphotericin B, amphotericin B lipid complex, cost-benefit analysis, efficiency analysis, sensitivity analysis

## Введение

Инвазивные микозы являются распространенным инфекционным осложнением, приводящим к значительному ухудшению состояния и высокой смертности среди иммунокомпрометированных пациентов, в особенности у больных с гемобластозами и солидными опухолями, реципиентов стволовых кроветворных клеток или органов, а также получающих иммуносупрессивную терапию (высокие дозы стероидов, факторы некроза опухоли и т. п.). По данным исследователей, в том числе на основании проведенных аутопсий, наиболее распространенной этиологической причиной инвазивных микозов являются грибы рода *Aspergillus* — как среди общей популяции, так и среди больных онкогематологическими заболеваниями и реципиентов стволовых клеток крови [1–3].

Было проведено всего несколько рандомизированных клинических испытаний (РКИ), изучавших эффективность лекарственных препаратов при инвазивном аспергиллезе (ИА). В одном из крупнейших из них (277 пациентов в модифицированной по намерению лечить популяции<sup>1</sup>, для которой проводился анализ эффективности) было продемонстрировано превосходство вориконазола по сравнению с амфотерицином В в 1-й линии терапии [4, 5]. Вориконазол рекомендован в качестве препарата выбора при лечении ИА и в зарубежных, и в отечественных рекомендациях [5–9]. Российскими исследователями на основании изучения регистра больных ИА (445 пациентов, госпитализированных в период с 1998 по 2013 г. в различные стационары Санкт-Петербурга) было показано, что применение вориконазола в качестве антимикотической терапии было статистически значимым положительным прогностическим фактором при анализе 12-недельной выживаемости ( $p = 0,002$ ).

Однако, учитывая ограниченность ресурсов в здравоохранении, а также тяжесть заболевания и высокую смертность, при выборе лекарственного препарата для лечения ИА необходимо принимать в расчет не только клиническую, но и экономическую эффективность терапии. Проведение клинко-экономического анализа помогает определить, какая стратегия лечения ИА позволяет достигнуть максимального эффекта на затраченные средства (т. е. определить затратную эффективность сравниваемых стратегий). Шесть лет назад были опубликованы результаты отечественного фармакоэкономического исследования вориконазола в сравнении с другими препаратами для лечения ИА, но происходящие в течение последних лет изменения в системе финансирования здравоохранения создают потребность в актуализации данных [10].

**Целью настоящего исследования** было проведение оценки затратной эффективности вориконазола по сравнению

с другими препаратами, рекомендованными в российской практике для лечения ИА у взрослых пациентов, с позиции медицинской организации.

## Материалы и методы

Для достижения цели настоящего исследования была построена модель по типу «дерева решений», в которой проводилось сравнение лечения ИА у взрослых пациентов 3 альтернативными вариантами, выделенными в зависимости от лекарственного препарата 1-й линии терапии: 1) вориконазол, 2) каспофунгин или 3) липидный комплекс (ЛК) амфотерицина В (рис. 1). Выбор препаратов для сравнения был обусловлен рекомендациями «Протокола лечения и профилактики кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лейкозами, лимфомами и депрессиями кроветворения» (далее Протокол). В этом документе вориконазол рекомендован в качестве препарата выбора, а каспофунгин и ЛК амфотерицина В являются альтернативными препаратами. В качестве альтернативного препарата также назван амфотерицин В, но при этом указано, что он может быть использован только в случае отсутствия в стационаре других препаратов, рекомендованных для лечения ИА [9]. Основываясь на этой рекомендации, амфотерицин В не был включен в основную модель.

## Структура модели

В зависимости от препарата, с которого начинается лечение, в модели прогнозируется вероятность следующих исходов:

- достижение эффекта от лечения (выздоровления) на фоне терапии 1-й линии;
- смерть на фоне терапии 1-й линии;
- переход на 2-ю линию терапии в связи с низкой эффективностью 1-й линии (варианты лекарственной терапии 2-й линии определены на основании Протокола [9]);
- смерть на фоне терапии 2-й линии (см. рис. 1).

Общая длительность моделируемого периода составляет 14 нед.

## Условия модели

Терапия препаратами 1-й линии проводится у всех больных в течение 2 нед. Допущение о длительности этого стартового периода было сделано на основании данных о предшествующей терапии в исследованиях, изучавших эффективность противогрибковых препаратов и их комбинаций при резистентном ИА или непереносимости терапии 1-й линии [11–14].

По окончании стартового периода принимается решение об эффективности терапии 1-й линии. Если препарат 1-й линии эффективен, он применяется еще в течение 4 нед, смертельных исходов у этих больных

<sup>1</sup>Группа пациентов, включенных в исследование и прошедших рандомизацию, которые получили в ходе исследования хотя бы 1 дозу изучаемых препаратов и у которых наличие ИА в момент начала лечения было подтверждено специально созданным комитетом, проводившим анализ собираемых данных.



Рис. 1. Структура модели

не предполагается. Вероятность успешности 1-й линии была принята равной доле больных с полным или частичным ответом по результатам соответствующих клинических исследований, изучавших использование сравнимых препаратов в 1-й линии терапии ИА [4, 15, 16]. Суммарно длительность эффективной терапии 1-й линии составляет 6 нед, что соответствует минимальной рекомендованной длительности лечения при ИА [9].

Для пациентов, у которых 1-я линия оказалась неэффективной, учитывается вероятность смерти в течение стартового периода. Источником информации о вероятности смерти при применении вориконазола и каспофунгина послужили те же исследования, что использовались для оценки эффективности [4, 15]. В связи с тем, что данных о летальности больных на фоне терапии ЛК амфотерицина В обнаружено не было, вероятность этого события была принята равной таковой при использовании липосомального амфотерицина В (другого липидного препарата амфотерицина В). Эти сведения были извлечены из публикации по результатам РКИ эффективности разных режимов дозирования липосомального амфотерицина В в 1-й линии терапии ИА [17].

Средняя длительность терапии больных, умерших в течение стартового периода лечения, в модели составляет 1 нед.

Выжившие пациенты, у которых оказалась неэффективной терапия 1-й линии, переводятся на терапию 2-й линии.

Если больной получает в 1-й линии вориконазол, то во 2-й линии ему могут быть назначены комбинация вориконазол + каспофунгин, монотерапия каспофунгином или монотерапия ЛК амфотерицина В.

Если больной начинает лечение с каспофунгина, то во 2-й линии ему назначается комбинация вориконазол + каспофунгин, монотерапия позаконазолом или монотерапия ЛК амфотерицина В.

Больному, получающему в 1-й линии ЛК амфотерицина В, во 2-й линии назначается либо комбинация вориконазол + каспофунгин, либо монотерапия каспофунгином, либо монотерапия позаконазолом.

Вероятности выбора каждого из 3 возможных вариантов терапии 2-й линии в модели равны, поскольку Протокол [9] не рекомендует какой-либо вариант как предпочтительный.

При оценке эффективности терапии 2-й линии учитывается вероятность выживания этих больных спустя 12 нед после начала лечения. Источником информации о выживаемости послужили результаты опубликованных открытых мультицентровых исследований, изучавших эффективность соответствующих препаратов во 2-й линии терапии ИА [11, 12, 14]. Так же как и в случае с 1-й линией терапии, летальность на фоне применения ЛК амфотерицина В из-за отсутствия данных была спрогнозирована на основе сведений о летальности при применении липосомального амфотерицина В в группе пациентов с ИА в исследовании [18].

Вероятность развития серьезных нежелательных явлений (НЯ) в модели учитывается только с точки зрения влияния на возникновение дополнительных затрат. Влияние НЯ на исходы, в том числе на вероятность перехода на терапию 2-й линии, в модели не учитывается в связи с ограниченностью данных.

### Расчет затрат

Общие затраты для каждой альтернативной терапии 1-й линии рассчитываются как сумма затрат на лекарственные препараты и затрат, обусловленных увеличением длительности пребывания в стационаре в связи с возникновением серьезных НЯ. Затраты на потребление других ресурсов в период госпитализации в модели не учитываются, поскольку считалось, что они будут равны для каждой альтернативной стратегии.

Дозировка лекарственных препаратов определялась на основании данных опубликованных исследований, использованных для построения модели, и рекомендаций, приведенных в Протоколе [9]. Средний вес больных был принят равным 70 кг. При расчетах предполагалось, что флаконы могут быть использованы для нескольких больных (не происходит потери неиспользованного остатка). Затраты рассчитывались на основании средней цены за 1 мг действующего вещества по данным о государственных закупках в Российской Федерации в 2014 г.

Затраты на лекарственную терапию для каждой альтернативы равнялись сумме затрат на терапию 1-й ли-

нии (в течение 6 нед для больных, у которых была эффективной 1-я линия; 1 нед — у умерших во время первого периода и 2 нед — у больных, перешедших на 2-ю линию) и затрат на терапию 2-й линии. Средняя длительность лечения каждым препаратом 2-й линии была определена на основании данных исследований, изучавших эффективность 2-й линии терапии при ИА [11–14, 16].

Затраты, обусловленные возникновением серьезных побочных эффектов, были рассчитаны на основе сведений об увеличении в таких ситуациях продолжительности госпитализации в среднем на 2,2 койко-дня (по данным исследования D.W. Bates et al. [19]). Средняя стоимость 1 койко-дня, оплачиваемого из средств обязательного медицинского страхования, была определена на основании информации о результатах выполнения Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 г. (наиболее актуальная информация, имевшаяся на момент проведения исследования) [20].

Значения параметров, использованных при построении модели, и источники информации о них показаны ниже в табл. 1 и 2.

### Анализ чувствительности

Мы не включили в базовую модель стратегию, при которой в 1-й линии используется амфотерицин В, основываясь на рекомендации Протокола [9]. Однако российскими исследователями была выявлена достаточно большая частота использования амфотерицина

Таблица 1. Значения параметров, использованных для моделирования эффективности альтернативных стратегий лечения ИА

Параметры	Ворико-назол	Каспо-фунгин	ЛК амфотерицина В	Амфотерицин В	Комбинация каспофунгина и вориконазола	Позаконазол	Источник информации
Вероятность эффективности 1-й линии терапии	0,528	0,328	0,467	0,316	Н/и	Н/и	[4, 15, 16]
Вероятность смерти в течение первых 2 нед после начала лечения	0,09	0,115	0,084	0,12	Н/и	Н/и	[4, 15, 17, 24]
Вероятность перехода на 2-ю линию терапии	0,382	0,557	0,449	0,564	Н/и	Н/и	Расчетный показатель, рассчитанный как разница в вероятности эффективности терапии и гибели пациента
Вероятность развития серьезных побочных эффектов на фоне 1-й линии терапии	0,118	0,116	0,143	0,389	Н/и	Н/и	[4, 15, 16]
Вероятность смертельного исхода на 2-й линии терапии	Н/и	0,482	0,381	0,421	0,453	0,434	[4, 11, 12, 14, 18]
Вероятность развития побочных эффектов на 2-й линии терапии	Н/и	0,05	0,143	0,389	0,067	0,057	[4, 11, 12, 14, 16]

Примечание. Н/и — не используется при моделировании.

Таблица 2. Значения параметров, использованных для моделирования затрат для альтернативных стратегий лечения ИА

Параметры	Вориконазол	Каспофунгин	ЛК амфотерицина В	Амфотерицин В	Комбинация каспофунгина и вориконазола	Позаконазол	Источник информации
Режим введения	В/в 6 мг/кг веса дважды в первый день, 4 мг/кг веса дважды в день в течение 7 дней, в последующие дни орально по 400 мг в день	В/в 70 мг в первый день, 50 мг в последующие дни	В/в 5 мг/кг веса ежедневно	В/в 1 мг/кг веса ежедневно	В/в вориконазол 6 мг/кг веса дважды в первый день, 4 мг/кг веса дважды в день в последующие дни	Орально 800 мг в день	[4, 9, 11, 12, 14, 16]
Длительность первого периода	14 дней				Н/и	Н/и	[11, 12, 14]
Длительность последующего лечения в случае эффективности 1-й линии терапии	28 дней				Н/и	Н/и	Допущение на основании [9]
Длительность лечения у больных, умерших в течение первых 2 нед	7 дней				Н/и	Н/и	Допущение
Длительность лечения в рамках 2-й линии терапии, дни	Н/и	28	15	10	38,6	56	[6, 11, 12, 14, 16]
Стоимость 1 мг действующего вещества, руб.	26,88 — для в/в введения, 9,11 — таблетки	318,00 за флакон 70 мг, 350,86 за флакон 50 мг	150,31	2,39	Вориконазол — 26,88 Каспофунгин — 318,00 за флакон 70 мг, 350,86 за флакон 50 мг	11,25	Средневзвешенная цена по данным о государственных закупках
Среднее увеличение длительности госпитализации вследствие серьезного НЯ, койко-дни	2,2						[19]
Стоимость 1 койко-дня за средства обязательного медицинского страхования, руб.	Н/и	2165,6					[20]

**Примечание.** В/в — внутривенно; н/и — не используется при моделировании.

В для лечения ИА — порядка 17 %, в то время как ЛК амфотерицина В применялся лишь в единичных случаях [21]. Учитывая эти данные, в рамках проведения анализа чувствительности была построена дополнительная модель с аналогичной структурой, сравнивавшая назначение в качестве 1-й линии вориконазола, каспофунгина и амфотерицина В. При этом были рассмотрены 3 вероятных сценария перехода на 2-ю линию терапии после начала лечения вориконазолом или каспофунгином (рис. 2):

- **сценарий № 1** — возможен переход на ЛК амфотерицина В;
- **сценарий № 2** — нет перехода на амфотерицин В или его ЛК;
- **сценарий № 3** — переход на амфотерицин В.

После неуспешного применения амфотерицина В в 1-й линии во всех 3 сценариях во 2-й линии терапии с равной вероятностью применяются комбинация

каспофунгин + вориконазол, монотерапия каспофунгином или монотерапия позаконазолом.

Для стратегии с амфотерицином В значения параметров модели были определены на основании РКИ, сравнивавшего применение вориконазола и амфотерицина В в 1-й линии при ИА [4]. В остальном для моделирования используются те же значения параметров и затрат, что и в базовой модели (см. табл. 1 и 2).

На основании результатов дополнительного моделирования для каждого сценария рассчитывается показатель приращения затратной эффективности как отношение разницы в общих затратах между сравниваемыми стратегиями к разнице между ожидаемой выживаемостью пациентов, т. е. определяются дополнительные затраты в расчете на 1 спасенную жизнь.

Учитывая использование в модели данных из различных источников, а также возможную вариабельность значений параметров (отклонение значения, получен-



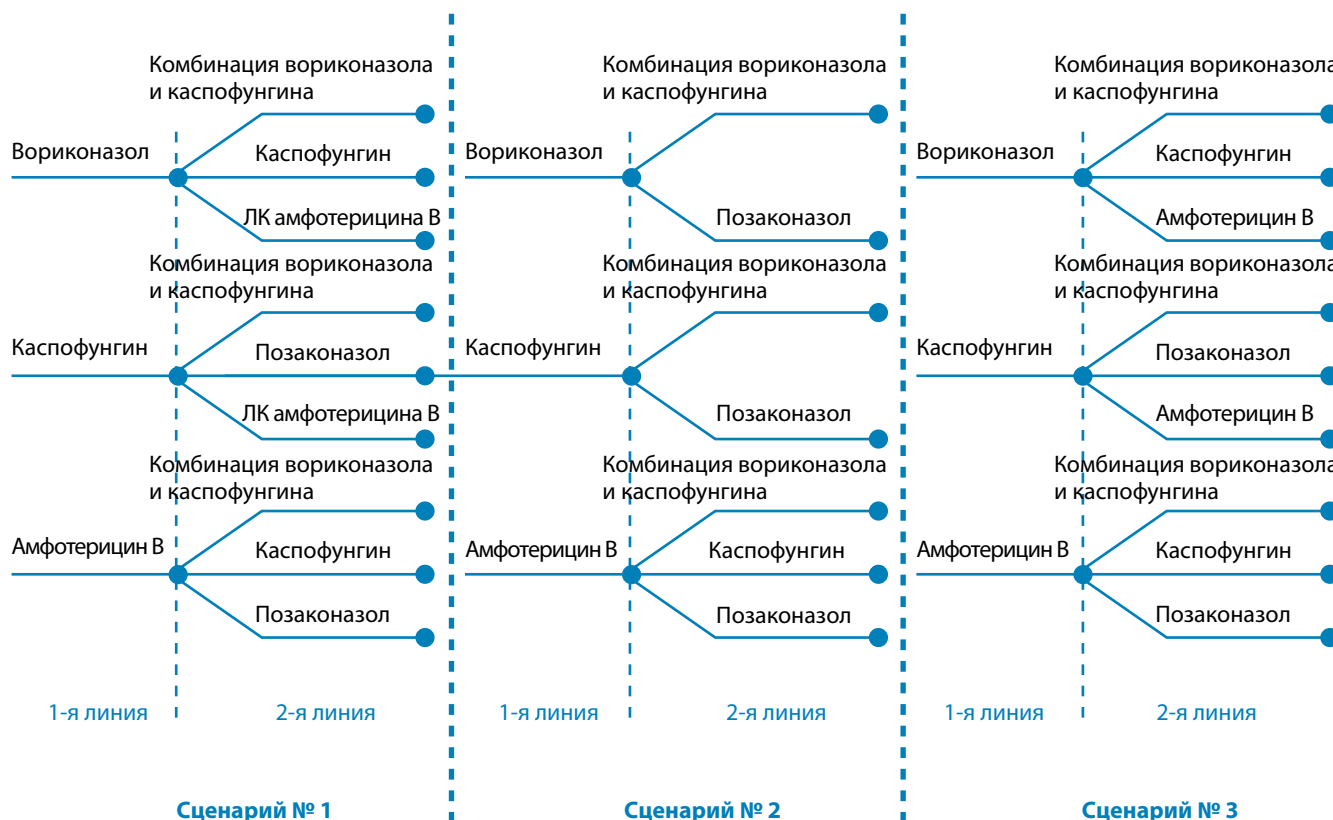


Рис. 2. Сценарии назначения 2-й линии терапии в дополнительной модели (сравнение с амфотерицином В)

ного при изучении выборки, от истинного популяционного значения), чтобы снизить неопределенность результатов моделирования, нами был проведен вероятностный анализ чувствительности (1000 симуляций). При выполнении данной части исследования мы следовали рекомендациям рабочей группы ISPOR<sup>2</sup> и A. Briggs et al. [22, 23]. Для каждого параметра были определены вид распределения и границы возможных значений на основании данных исследования, из которого извлекались значения для моделирования. Затем были проведены 1000 симуляций, в которых рассчитывались результаты моделирования при случайном выборе значений параметров. Результаты симуляций (разница в затратах и эффективности) были представлены графически.

Также в каждой симуляции для сравниваемых препаратов рассчитывался показатель чистой денежной выгоды<sup>3</sup> для различных уровней готовности платить за спасенную жизнь (от 0 до 3,5 млн руб., шаг — 50000 руб.). Для каждого уровня готовности платить определялась вероятность признания данной стратегии затратно-эффективной как доля симуляций, в которых она обладала самым высоким показателем чистой денежной выгоды по сравнению с другими стратегиями.

## Результаты

### Основная модель

В основной модели, сравнивавшей затраты и эффективность 3 альтернативных стратегий с использованием вориконазола, каспофунгина и ЛК амфотерицина В в 1-й линии терапии ИА, средние затраты при использовании вориконазола были минимальными — 536 тыс. руб. на 1 пациента. Максимальные затраты требуются при использовании ЛК амфотерицина В — 1750 тыс. руб., а каспофунгин занял промежуточное место — средние затраты на 1 пациента составили 878 тыс. руб.

Вероятность выживания в течение 14 нед после начала терапии последовательно уменьшалась в ряду вориконазол (0,742), ЛК амфотерицина В (0,719) и каспофунгин (0,652). Таким образом, использование вориконазола оказалось доминирующей стратегией, позволяющей достигнуть максимального эффекта при минимальных затратах. Применение вориконазола в 1-й линии терапии при большей эффективности позволяет сэкономить 341,3 тыс. руб. в сравнении с каспофунгином и 1213 тыс. руб. в сравнении с ЛК амфотерицином В.

Основную долю затрат составили расходы на лекарственную терапию. Структура затрат была схожей

<sup>2</sup>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research — Международное общество по фармакоэкономике и оценке исходов.

<sup>3</sup>Чистая денежная выгода рассчитывается по формуле  $\lambda \times E - C$ , где  $\lambda$  — порог готовности платить за единицу эффекта;  $E$  — достигаемый эффект;  $C$  — затраты при данной стратегии. Затратно-эффективной признается стратегия, при которой достигается наибольшая чистая денежная выгода.

для стратегий с использованием вориконазола и каспофунгина: более высокие затраты пришлось на препараты 2-й линии, в то время как при использовании ЛК амфотерицина В наибольшая доля затрат приходилась на 1-ю линию терапии (табл. 3).

При моделировании процесса лечения для когорты из 10 пациентов на разницу в затратах между стратегиями с использованием в 1-й линии терапии вориконазола и каспофунгина можно было бы дополнительно пролечить вориконазолом 6 пациентов, а на разницу между стратегиями с вориконазолом и ЛК амфотерицина В — 14 больных (табл. 4).

#### Анализ чувствительности в основной модели

При проведении вероятностного анализа чувствительности в основной модели вориконазол доминировал в 96 % симуляций по сравнению с каспофунгином и в 72 % симуляций по сравнению с ЛК амфотерицина В. Во всех симуляциях вориконазол был более экономичной стратегией (рис. 3).

#### Дополнительная модель

##### (использование амфотерицина В в 1-й линии)

В дополнительной модели во всех сценариях вероятность выживания была максимальной при использовании вориконазола (0,731–0,742) при затратах от 436,3 до 548,4 тыс. руб, а при использовании амфотерицина В — минимальной (0,623) при затратах 432,1 тыс. руб. Вероятность выживания при использовании каспофунгина в 1-й линии колебалась от 0,640 до 0,652, при этом затраты были самыми высокими во всех сценариях.

Затраты, обусловленные серьезными НЯ, в стратегии с использованием амфотерицина В были более чем в 2 раза выше, чем в сравниваемых стратегиях, отражая более высокую токсичность данного препа-

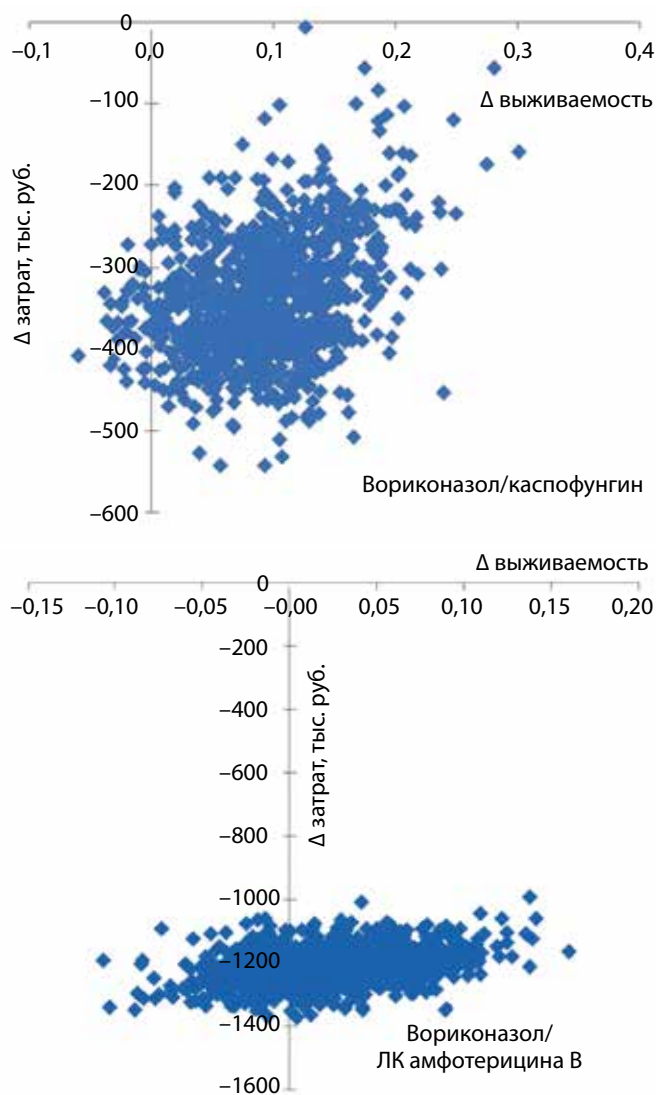


Рис. 3. Результаты вероятностного анализа чувствительности для основной модели лечения ИА (1000 симуляций)

Таблица 3. Средние затраты на 1 больного и вероятность выживания в основной модели лечения при ИА (сравнение с ЛК амфотерицина В)

Стратегия	Затраты, руб. (% итоговых затрат)				Вероятность выживания
	1-я линия терапии	2-я линия терапии	серьезные НЯ	итого	
Вориконазол	210 317 (39,21)	325 349 (60,65)	759 (0,14)	536 425 (100)	0,742
Каспофунгин	397 463 (45,29)	479 434 (54,62)	789 (0,09)	877 686 (100)	0,652
ЛК амфотерицина В	1 399 067 (79,94)	350 199 (20,01)	856 (0,05)	1 750 121 (100)	0,719

Таблица 4. Сравнение затрат на альтернативные стратегии при лечении ИА (моделирование для когорты из 10 пациентов)

Стратегия	Затраты на всех больных в когорте, руб.	Разница в затратах при сравнении со стратегией с использованием вориконазола, руб.	Число дополнительно пролеченных больных при использовании вориконазола
Вориконазол	5 364 255	Сравниваемая стратегия	Сравниваемая стратегия
Каспофунгин	8 776 859	3 412 604	6
ЛК амфотерицина В	17 501 211	12 136 956	14

Таблица 5. Средние затраты на 1 больного и вероятность выживания в дополнительной модели лечения при ИА (сравнение с амфотерицином В)

Стратегия	Затраты, руб. (% итоговых затрат)				Вероятность выживания
	1-я линия терапии	2-я линия терапии	серьезные НЯ	итого	
Сценарий № 1 – ЛК амфотерицина В во 2-й линии терапии после вориконазола и каспофунгина					
Вориконазол	210317 (39,21)	325349 (60,65)	759 (0,14)	536425	0,742
Каспофунгин	397463 (45,29)	479434 (54,62)	789 (0,09)	877686	0,652
Амфотерицин В	3679 (0,85)	426364 (98,67)	2062 (0,48)	432105	0,623
Сценарий № 2 – нет перехода на препараты амфотерицина В во 2-й линии терапии после вориконазола и каспофунгина					
Вориконазол	210317 (38,35)	337324 (61,51)	727 (0,13)	548369	0,731
Каспофунгин	397463 (44,36)	497795 (55,56)	717 (0,08)	895974	0,640
Амфотерицин В	3679 (0,85)	426364 (98,67)	2062 (0,48)	432105	0,623
Сценарий № 3 – амфотерицин В во 2-й линии терапии после вориконазола и каспофунгина					
Вориконазол	210317 (48,20)	225095 (51,59)	907 (0,21)	436320	0,737
Каспофунгин	397463 (54,40)	332176 (45,46)	1007 (0,14)	730646	0,644
Амфотерицин В	3679 (0,85)	426364 (98,67)	2062 (0,48)	432105	0,623

рата. Затраты на препараты 2-й линии терапии были выше, чем на препараты 1-й линии во всех случаях, за исключением использования каспофунгина при сценарии № 3. Однако, если в случае с вориконазолом и каспофунгином разница колебалась в пределах 10–20 %, то при использовании амфотерицина В затраты на терапию 2-й линии были более чем в 100 раз выше (табл. 5).

Дополнительные затраты на 1 спасенную жизнь при использовании вориконазола по сравнению с амфотерицином В колебались от 36,84 до 1071 тыс. руб. в зависимости от сценария (табл. 6).

Таблица 6. Дополнительные затраты в расчете на 1 спасенную жизнь при сравнении использования вориконазола и амфотерицина В в 1-й линии терапии ИА (результаты моделирования)

Показатели	Сценарий № 1	Сценарий № 2	Сценарий № 3
Разница в затратах на 1 больного, руб.	104 321	116 264	4215
Разница в вероятности выживания	0,120	0,109	0,114
Дополнительные затраты на 1 спасенную жизнь, руб.	872 725	1 071 248	36 838

#### Анализ чувствительности в дополнительной модели

При проведении вероятностного анализа чувствительности в дополнительной модели во всех сценариях вориконазол доминировал по сравнению с каспо-

фунгином в большинстве симуляций (94,9–96,4 %), неизменно оставаясь более предпочтительной ресурсосберегающей стратегией.

По сравнению с амфотерицином В вориконазол при сценариях № 1 и № 2 был более эффективной и дорогой стратегией более чем в 95 % симуляций, а при сценарии № 3 – был более дорогим и эффективным в 51,9 % и доминировал (был одновременно и менее затратной, и более эффективной альтернативой) в 47,5 % случаев (рис. 4).

На основании результатов симуляции для модели с использованием амфотерицина В был проведен анализ вероятности признания сравниваемых стратегий затратно-эффективными в зависимости от уровня готовности платить за спасенную жизнь на основании расчета чистой денежной выгоды. Было показано, что стратегия с использованием вориконазола имеет больше шансов быть признанной затратно-эффективной по сравнению со стратегией с использованием амфотерицина В в сценарии № 1 при пороговом значении готовности платить за спасенную жизнь в 900 тыс. руб., в сценарии № 2 – 1100 тыс. руб., в сценарии № 3 – уже при 50 тыс. руб. (рис. 5).

#### Обсуждение

В результате моделирования было показано, что использование вориконазола для лечения ИА является доминирующей стратегией по сравнению с использованием каспофунгина и ЛК амфотерицина В, обеспечивая сокращение затрат при достижении наибольшего эффекта. Так, при тех же затратах, которые потребовались бы, чтобы провести лечение 10 пациентов при применении каспофунгина в 1-й линии, можно было



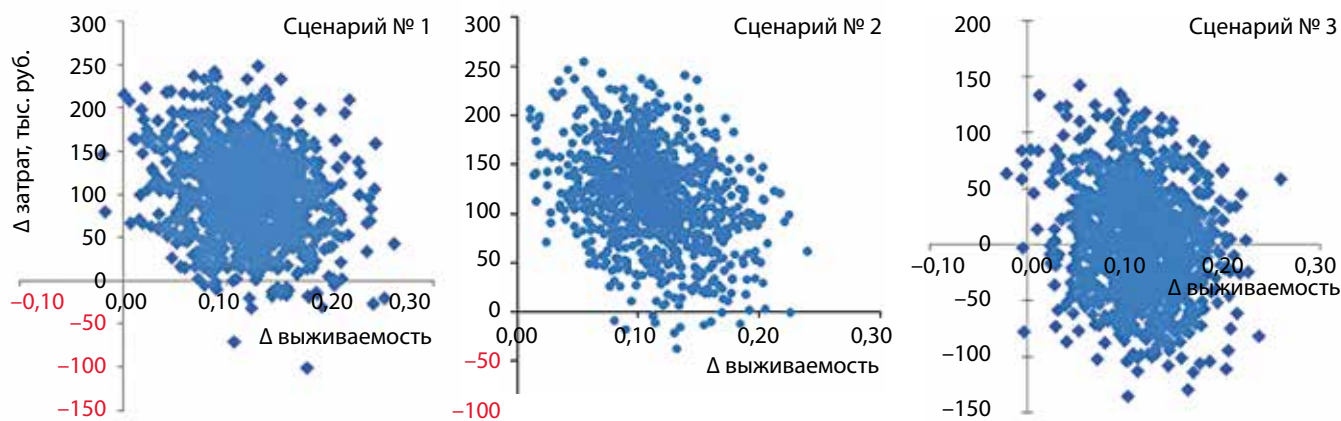


Рис. 4. Результаты вероятностного анализа чувствительности для дополнительной модели лечения ИА (сравнение с амфотерицином В, 1000 симуляций)

пролечить 16 больных при использовании вориконазола, а на затраты для 10 пациентов в стратегии с ЛК амфотерицина В — 24 больных. При проведении вероятностного анализа чувствительности доминирование стратегии с использованием вориконазола сохранялось в большинстве симуляций.

В более раннем отечественном фармакоэкономическом исследовании 2009 г. также было продемонстрировано, что применение вориконазола для лечения ИА является одновременно более эффективным и менее затратным по сравнению с применением каспофунгина или ЛК амфотерицина В [10].

Следует отметить, что и в аналогичных зарубежных исследованиях было показано преимущество вориконазола. Так, в исследовании Н. Ostermann et al. вориконазол в 1-й линии терапии при ИА оказался более экономичным, чем липосомальный амфотерицин В [25]. В исследовании А. Dominguez-Gil et al. было продемонстрировано, что использование вориконазола при лечении ИА позволяет сократить затраты по сравнению с каспофунгином. Липосомальный амфотерицин В был исключен из анализа как заведомо более дорогая стратегия [26]. В исследовании,

изучавшем затратную эффективность вориконазола и липосомального амфотерицина В у реципиентов стволовых кроветворных клеток с позиции медицинской организации в Нидерландах, стратегии с использованием вориконазола также оказались доминирующими [27].

В сравнении с самым дешевым вариантом лечения ИА — амфотерицином В — вориконазол требует дополнительных затрат.

В течение почти 30 лет амфотерицин В являлся «золотым стандартом» лечения ИА, однако в настоящий момент отношение к этому препарату изменилось в связи с появлением более эффективных и безопасных средств. В отечественных рекомендациях указывается, что амфотерицин В следует использовать только в случае отсутствия в стационаре других рекомендованных препаратов [9]. В рекомендациях IDSA (Infectious Diseases Society of America, Американское общество инфекционных болезней) указывается на высокую токсичность амфотерицина В, приводящую к развитию почечной недостаточности и избыточной смертности, а сам препарат не рекомендован для лечения ИА [5]. В рекомендациях DGHO (Deutsche Gesellschaft

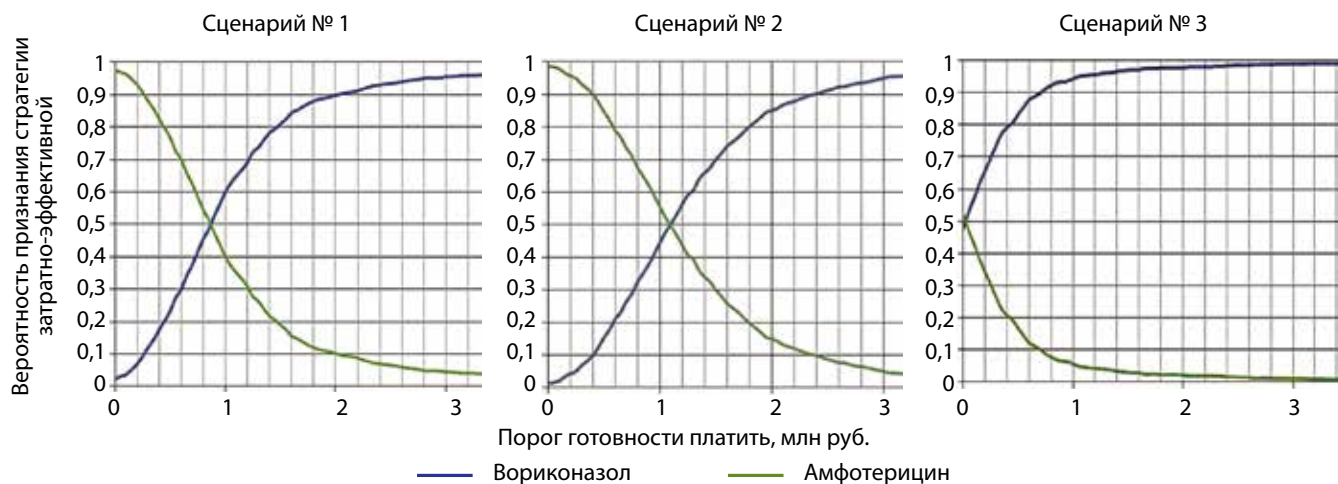


Рис. 5. Кривые вероятности признания альтернативных стратегий лечения ИА затратно-эффективными (результаты моделирования, дополнительная модель)

für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Немецкое общество гематологии и терапевтической онкологии), опубликованных в 2014 г., решительно не рекомендуется использование амфотерицина В [8].

В рамках анализа чувствительности мы провели дополнительное моделирование исходов лечения ИА при использовании амфотерицина В в сравнении с вориконазолом и каспофунгином, поскольку амфотерицин В все еще используется в отечественной практике. В сценарии, где после использования каспофунгина и вориконазола был разрешен переход на амфотерицин В во 2-й линии терапии, затраты на стратегию с его использованием практически равны затратам на стратегию с использованием вориконазола: 432 и 436 тыс. руб. соответственно, несмотря на чрезвычайно низкую стоимость амфотерицина В. При этом вероятность выживания пациента при использовании амфотерицина В значительно ниже (0,623 и 0,737 соответственно). При вероятностном анализе чувствительности более чем в 40 % случаев стратегия с использованием вориконазола доминировала по отношению к стратегии с использованием амфотерицина В.

В 2 других сценариях, где переход на амфотерицин В во 2-й линии терапии не был разрешен, дополнительные затраты в расчете на 1 спасенную жизнь составили 872,7 и 1071,2 тыс. руб. Если предположить, что средняя ожидаемая продолжительность жизни у пациентов после успешного излечения ИА составляет 2,3 года (расчетная оценка в фармакоэкономическом исследовании A.J. Ament et al. [27] для реципиентов стволовых клеток крови на основании данных эпидемиологического исследования A. Wald et al. [3]), то дополнительные затраты в расчете на год спасенной жизни составят 379,4–465,7 тыс. руб. Это значительно ниже, чем пороговое значение готовности платить в 3 ВВП на душу населения за год жизни, рекомендуемое Всемирной организацией здравоохранения, которое в России в 2014 г. составило 1,48 млн руб. (расчет на основании данных Госкомстата). В сценарии, где во 2-й линии терапии разрешен переход на амфотерицин В, затраты на год спасенной жизни составят всего 16,02 тыс. руб.

Аналогичные результаты были получены в многочисленных зарубежных фармакоэкономических исследованиях. В 2 исследованиях, использовавших методику минимизации затрат, было показано, что общие затраты на лечение больных ИА при назначении вориконазола в 1-й линии терапии меньше или равны таковым при назначении амфотерицина В [28, 29]. В других исследованиях, изучавших затратную эффективность вориконазола по сравнению с амфотерицином В, или было показано сокращение затрат при использовании вориконазола (в США, Швейцарии, Канаде и Нидерландах), или была доказана затратная эффективность вориконазола (в Германии) [30–35]. В упоминавшемся ранее отечественном ис-

следовании также была показана затратная эффективность вориконазола по сравнению с амфотерицином В [10].

Ограничением нашего исследования является использование для моделирования данных из нескольких зарубежных исследований, обладающих различным методологическим качеством, что обусловлено ограниченностью доступной информации. Это является обычной практикой проведения клинко-экономического анализа в силу того, что включение в клиническое исследование больше 2 групп сравнения встречается чрезвычайно редко, в то время как для принятия решений в управлении здравоохранением требуется сравнение всех возможных альтернатив. Чтобы снизить возникающую в модели неопределенность, проводится вероятностный анализ чувствительности, позволяющий оценить влияние на полученный результат использованных значений параметров и его приближенность к «истинному» значению, что и было сделано в нашем исследовании.

Для ЛК амфотерицина В сведения о выживаемости были найдены только в исследовании, популяция пациентов в котором характеризовалась очень тяжелым состоянием и, по мнению авторов, значительно отличалась от типичной популяции больных гемобластомами. Летальность в этом исследовании была чрезвычайно высокой (до 89 %) при использовании и ЛК амфотерицина В, и липосомального амфотерицина В, существенно отличаясь от результатов других исследований для данного препарата. В то же время статистически значимых различий в частоте ответа и летальности для этих 2 липидных препаратов амфотерицина В выявлено не было [36]. На основании этих данных мы приняли решение использовать данные о выживаемости из других исследований липосомального амфотерицина В для моделирования альтернативы с применением ЛК амфотерицина В.

Результаты настоящего исследования и проведенного в его рамках вероятностного анализа чувствительности подтвердили экономическую целесообразность использования вориконазола в качестве препарата 1-й линии терапии при лечении ИА.

### Выводы

В результате клинко-экономического моделирования было показано, что использование вориконазола для лечения ИА является доминирующей стратегией по сравнению с использованием каспофунгина и ЛК амфотерицина В, обеспечивая сокращение затрат при достижении наибольшего клинического эффекта. Так, применение вориконазола в 1-й линии терапии позволяет сэкономить до 341,3 тыс. руб. в сравнении с каспофунгином и 1213 тыс. руб. — в сравнении с ЛК амфотерицина В из расчета на 1 больного. В то же время применение вориконазола позволит достигнуть максимальной выживаемости больных, достигающей 74,2 %, в то время как выживаемость

на фоне терапии каспифунгином и ЛК амфотерицина В составляет 65,2 и 71,9 % соответственно.

Применение вориконазола за счет минимизации расходов на 2-ю линию терапии и компенсацию побочных эффектов в сравнении с амфотерицином В требовало сопоставимых затрат, целесообразность которых под-

тверждается достижением значительно более высоких показателей эффективности и безопасности лечения.

Таким образом, с точки зрения клинико-экономического анализа схема лечения ИА с использованием вориконазола как стартового препарата является оптимальной из сравниваемых альтернатив.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dignani M.C. Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports. F1000Prime Rep 2014;6:81.
2. Cornet M., Fleury L., Maslo C. et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. J Hosp Infect 2002;51(4):288–96.
3. Wald A., Leisenring W., van Burik J.A., Bowden R.A. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. J Infect Dis 1997;175(6):1459–66.
4. Herbrecht R., Denning D., Patterson T. et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347:408–15.
5. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al.; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;46(3):327–60.
6. Herbrecht R., Flückiger U., Gachot B. et al. Treatment of invasive *Candida* and invasive *Aspergillus* infections in adult haematological patients. Eur J Cancer (Suppl) 2007;5(2):49–59.
7. Maertens J., Marchetti O., Herbrecht R. et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update. Bone Marrow Transplant 2011;46:709–18.
8. Mousset S., Buchheidt D., Heinz W. et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2014;93:13–32.
9. Протокол лечения и профилактики кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лейкозами, лимфомами и депрессиями кроветворения. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. 1056 с. [The protocol of treatment and prevention of candidiasis and aspergillosis in adult patients with leukemia, lymphoma and hematopoiesis depression. In: Program treatment of blood diseases: Diagnostic and treatment protocols for hematological diseases. V.G. Savchenko (ed.). M.: Praktika, 2012. 1056 p. (In Russ.)].
10. Колбин А.С., Королева О.А., Климко Н.Н. Оценка эффективности затрат применения вориконазола для лечения инвазивного аспергиллеза. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2009;3:46–55. [Kolbin A.S., Koroleva O.A., Klimko N.N. Evaluation of the cost-effectiveness of voriconazole for treatment of invasive aspergillosis. Farmacoeconomica. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics 2009;3:46–55. (In Russ.)].
11. Maertens J., Raad I., Petrikos G. et al. 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(11):1563–71.
12. Maertens J., Glasmacher A., Herbrecht R. et al. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. Cancer 2006;107(12):2888–97.
13. 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(6):1383–96.
14. Walsh T.J., Raad I., Patterson T.F. et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. Clin Infect Dis 2007;44(1):2–12.
15. Viscoli C., Herbrecht R., Akan H. et al. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. J Antimicrob Chemother 2009;64(6):1274–81.
16. Chandrasekar P.H., Ito J.I. Amphotericin B lipid complex in the management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2005;40(Suppl 6):S392–400.
17. Cornely O., Maertens J., Bresnik M. et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiload trial). Clin Infect Dis 2007;44:1289–97.
18. Mills W., Chopra R., Linch D.C., Goldstone A.H. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. Br J Haematol 1994;86(4):754–60.
19. Bates D.W., Spell N., Cullen D.J. et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients; Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA 1997;277(4):307–11.
20. Доклад о реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в 2013 году. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8122-doklad-o-realizatsii-programmy-gosudarstvennyh-garantiy-besplatnogo-okazaniya-grazhdanam-medsinskoj-pomoschi-v-2013-godu> (дата обращения: 08.01.2015). [Report of implementation of state guarantees program of free medical care provision in 2013. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8122-doklad-o-realizatsii-programmy-gosudarstvennyh-garantiy-besplatnogo-okazaniya-grazhdanam-medsinskoj-pomoschi-v-2013-godu> (the date of handling: 08.01.2015). (In Russ.)].
21. Климко Н.Н., Шадривова О.В., Хостелиди С.Н. и др. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования. Онкогематология 2014;2:13–9. [Klimko N.N., Schadrivova O.V., Khostelidi S.N. et al. Invasive aspergillosis: results of multicenter study. Onkogematologiya = Oncohematology 2014;2:13–9. (In Russ.)].
22. Caro J.J., Briggs A.H., Siebert U., Kuntz K.M.; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Modeling good research practices — overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force — 1. Value Health 2012;15(6):796–803.
23. Briggs A., Claxton K., Sculpher M.J. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press, 2006.
24. Walsh T.J., Teppler H., Donowitz G.R. et al. Caspofungin versus liposomal

- amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351(14):1391–402.
25. Ostermann H., Solano C., Jarque I. et al. Cost analysis of voriconazole versus liposomal amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis among patients with haematological disorders in Germany and Spain. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:52.
26. Dominguez-Gil A., Martin I., Garcia Vargas M. et al. Economic evaluation of voriconazole versus caspofungin for the treatment of invasive aspergillosis in Spain. *Clin Drug Investig* 2007;27(3):197–205.
27. Ament A.J., Hubben M.W., Verweij P.E. et al. Economic evaluation of targeted treatments of invasive aspergillosis in adult haematopoietic stem cell transplant recipients in the Netherlands: a modelling approach. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:385–93.
28. Wingard J., Herbrecht R., Mauskopf J. et al. Resource use and cost of treatment with voriconazole or conventional amphotericin B for invasive aspergillosis. *Transpl Infect Dis* 2007;9:182–8.
29. Lewis J.S., Boucher H.W., Lubowski T.J. et al. Cost advantage of voriconazole over amphotericin B deoxycholate for primary treatment of invasive aspergillosis. *Pharmacother* 2005;25(6):839–46.
30. 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 Medical Weekly* 2006;136(39–40):624–30.
31. Greene R.E., Mauskopf J., Roberts C.S. et al. Comparative cost-effectiveness of voriconazole and amphotericin B in treatment of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:2561–8.
32. Jansen J.P., Meis J.F., Blijlevens N.M., van’t Wout J.W. Economic evaluation of voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in the Netherlands. *Curr Med Res Opin* 2005;21(10):1535–46.
33. Rotstein C., Laverdiere M., Marciniak A., Ali F. An economic evaluation of voriconazole versus amphotericin B for the treatment of invasive aspergillosis in Canada. *Can J Infect Dis* 2004;15(5):277–84.
34. Wenzel R., Del Favero A., Kibbler C. et al. Economic evaluation of voriconazole compared with conventional amphotericin B for the primary treatment of aspergillosis in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(3):352–61.
35. Jansen J.P., Kern W.V., Cornely O.A. et al. Economic evaluation of voriconazole versus conventional amphotericin B in the treatment of invasive aspergillosis in Germany. *Value Health* 2006;9(1):12–23.
36. Hachem R.Y., Boktour M.R., Hanna H.A. et al. Amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B monotherapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy. *Cancer* 2008;112(6):1282–7.