

## Фармакоэкономический анализ применения анидулафунгина (Эраксис®) для лечения инвазивного кандидоза

А.С. Колбин<sup>1</sup>, Н.Н. Климко<sup>2</sup>, М.А. Проскурин<sup>1</sup>, Ю.А. Балыкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Инвазивный кандидоз – частое инфекционное осложнение у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, а также отделений химиотерапии лейкозов. Настоящее исследование является впервые проведенной в России клинико-экономической экспертизой целесообразности применения анидулафунгина для лечения кандидоза у взрослых пациентов в сравнении со стандартными и альтернативными методами терапии. Основным методом было моделирование, для чего предварительно проведен анализ данных литературы по применению противогрибковых средств у пациентов из групп высокого риска развития грибковой инфекции. Применяли основной и альтернатив-

ный сценарии, а также односторонний анализ чувствительности и вероятностный анализ чувствительности Монте Карло. Результаты фармакоэкономического анализа свидетельствуют о целесообразности применения анидулафунгина для лечения инвазивного кандидоза у взрослых пациентов. При сравнении с другими лекарственными средствами установлены следующие преимущества использования анидулафунгина при лечении инвазивного кандидоза: прямые затраты наиболее низкие; наиболее высокие показатели эффективности; наиболее благоприятная эффективность затрат.

**Ключевые слова:** анидулафунгин, фармакоэкономика, инвазивный кандидоз.

## Pharmacoeconomic Analysis of Anidulafungin (Eraxis®) Use in the Treatment of Invasive Candidiasis

A.S. Kolbin<sup>1</sup>, N.N. Klimko<sup>2</sup>, M.A. Proskurin<sup>1</sup>, Yu.A. Balykina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Invasive candidiasis is a common infectious complication in intensive care units and hematological malignancies chemotherapy units. This study presents data from the first-in-Russia health economics review of the anidulafungin use in the treatment of adults with candidiasis compared to standard and alternative therapies. The main study method was modeling based on a literature review of data on the use of antifungals in high-risk patients for

fungal infection. Both primary and alternative scenarios as well as one-sided sensitivity analysis and likelihood analysis (Monte Carlo simulation) were used. Results from this pharmacoeconomic analysis suggest that the use of anidulafungin in the treatment of adult patients with invasive candidiasis is reasonable. The advantages of anidulafungin over other antifungals in the treatment of invasive candidiasis were as follows: the lowest direct costs, the highest efficacy outcomes, and the most favorable cost-effectiveness.

**Key words:** anidulafungin, pharmacoeconomic, invasive candidiasis.

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

*Инвазивный кандидоз (ИК)* – наиболее распространенный вид инвазивного микоза. Так, у больных в *отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)* с обширными хирургическими вмешательствами и тяжелой ожоговой травмой (глубокие ожоги с поражением более 40% поверхности тела), у онкогематологических пациентов частота ИК достигает 10–40% [1–6]. В последние годы в России отмечается изменение этиологии ИК, что является результатом широкого профилактического и эмпирического применения антимикотиков, уменьшение распространенности *Candida albicans* и увеличение доли устойчивых к флуконазолу штаммов *Candida* spp. [2]. Для ИК характерна тяжесть клинического течения и высокая (до 35%) атрибутивная летальность, а также значительная стоимость лечения [1–6].

В настоящее время в распоряжении клиницистов имеется достаточное количество эффективных противогрибковых *лекарственных средств (ЛС)* для лечения ИК: эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин), липидные формы амфотерицина В (в России – только липидный комплекс амфотерицина В), а также азолы (вориконазол и флуконазол) [6].

В современных рекомендациях по лечению ИК выделяют ЛС первого выбора (эхинокандины) и альтернативные средства, которые применяют в случаях неэффективности первых, развития нежелательных явлений и проч. [2]. Кроме того, любую применяемую медицинскую технологию следует оценивать не только с клинических, но и с экономических позиций. Цель настоящего исследования – оценка клинико-экономической целесообразности применения анидулафунгина для лечения ИК у взрослых в сравнении со стандартными и альтернативными методами терапии.

## Материал и методы

Для клинико-экономического анализа использовали применяемый в России отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (ОСТ 91500.14.0001-2002) [7]. Применяли анализ эффективности затрат и рассчитывали показатель эффективности затрат (*cost-effectiveness* – CER). При превышении показателя эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов, по сравнению с другим режимом, проводили инкрементальный анализ (*incremental cost-effectiveness ratios* – ICERs). Данный анализ использовали при определении дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая ИК и/или 1 года сохраненной жизни [8–11]. При проведении вероятностного анализа чувствитель-

ности применяли показатель “порог готовности общества платить” (порог фармакоэкономической целесообразности – *cost-effectiveness threshold*), который рассчитывали как трехкратный *внутренний валовой продукт (ВВП)* на душу населения [12]. Для выражения чистой выгоды в монетарных единицах рассчитывали показатель NMB (*net monetary benefit*), чистую денежную выгоду (разность между показателем эффективности метода, умноженным на порог готовности платить, и затратами) для каждой из стратегий. Расчет вели по формуле  $NMB = \text{эффективность (ЭФФ)} \cdot \text{порог готовности платить} - \text{прямые затраты (ПЗ)}$  [8–11].

**Характеристика затрат и показателей эффективности. Стоимость лечения.** Был составлен перечень ПЗ: стоимость пребывания пациента в ОРИТ; клинико-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза ИК; затраты на ЛС при лечении ИК; затраты на введение ЛС; затраты на диагностику *нежелательных побочных реакций (НПР)* после назначения ЛС; затраты на лечение НПР в связи с назначением ЛС.

При составлении ПЗ на одно введение ЛС, помимо его цены из расчета мг/кг в сутки, также учитывали ПЗ на растворы, системы, катетеры (при внутривенном введении), перевязочный материал. Затраты на приобретение анидулафунгина, вориконазола, каспофунгина, микафунгина, *липидного комплекса амфотерицина В (ЛКАВ)* и флуконазола оценивали на основании данных “Фарминдекса” и официального сайта РФ для информации о размещении заказов и о данных Государственного реестра предельных отпускных цен [13–15]. При диагностике ИК в ПЗ учитывали [2]: консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога); ультразвуковые исследования (УЗИ) почек, печени, селезенки; посевы крови, материала из очагов воспаления, отделяемого из дренажей, мочи и проч. на среду Сабуро; микроскопию мокроты, мочи, отделяемого из дренажей и пр.

Ожидаемую стоимость (затраты) лечения ИК рассчитывали по формуле:

$$C1 + C2 * P1 + P2 * (C3 * P4 + C4 * P5),$$

где C1 – стоимость 10-дневной стартовой терапии, C2 – стоимость 14-дневного продолжения терапии стартовым ЛС, C3 – стоимость 14-дневного продолжения терапии альтернативным ЛС при неэффективности стартового лечения, C4 – стоимость 14-дневного продолжения терапии другим альтернативным ЛС при неэффективности стартового лечения; P1 – вероятность продолжения лечения стартовым ЛС, P2 – вероятность продолжения лечения альтернативными ЛС при неэффективно-

сти стартовой терапии,  $P_4$  – вероятность лечения альтернативным ЛС,  $P_5$  – вероятность лечения другим альтернативным ЛС.

**Эффективность лечения ИК.** Для определения ЭФФ лечения ИК использовали такой показатель эффективности, как действенность (*efficacy*), полученный в условиях клинических исследований. В связи с этим был проведен анализ данных литературы по применению различных ЛС для лечения ИК у пациентов из групп высокого риска развития грибковой инфекции. Основными показателями эффективности лечения ИК были [1–5]: общая частота успеха лечения ИК различными противогрибковыми ЛС с учетом стартового лечения и возможной замены на альтернативное лечение и терапию резистентных форм ИК.

Оценку ЭФФ проводили на 10-е сутки после назначения антимикотика. Предполагали, что при достижении эффективного лечения ИК терапию продолжают 14 дней после купирования клинических проявлений и получения отрицательного результата посева крови и материала из очагов ИК [4–6, 16–18]. Таким образом, общая длительность эффективной терапии ИК составила 24 дня для всех стратегий.

**Структура модели.** При построении «модели анализа решений» применяли рекомендации Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [19]. «Модель анализа решений» была основана на клинических исследованиях по лечению ИК, а также данных из дополнительных источников.

**Анализ клинических исследований.** Для выявления данных при построении модели провели систематический анализ литературы. В систематический анализ включили клинические исследования, касающиеся использования системных ЛС при лечении ИК. При проведении данного анализа применяли базы данных «Medline» (с 1966 г. по февраль 2012 г.), General Meetings of the American Society for Microbiology (с 1990 г. по февраль 2012 г.), European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (с 1995 г. по февраль 2012 г.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на февраль 2012 г.), The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1994–2012 гг.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *random, control, blind, clinical-trial, placebo, invasive candidiasis, candidemia, treatment of candidiasis, amphotericin B, anidulafungin, fluconazole, caspofungin, micafungin, voriconazole*. В анализ вошли клинические исследования по лечению ИК у взрослых пациентов. В анализ не вошли исследования по профилактике ИК, а также данные по эффективности лечения ИК у детей. Для последующего

систематического анализа в базу данных заносили следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество исследуемых пациентов; используемые ЛС; показания к использованию; доза из расчета мг/кг/сутки; длительность приема; критерии эффективности использования; летальность; выживаемость; частота НПР применяемых ЛС.

Анализ полученных данных проводили с позиций доказательной медицины [20, 21]. Применяли классификацию категорий надежности доказательств, используемую Форумным комитетом Российской академии медицинских наук (РАМН) и в Российской системе стандартизации в здравоохранении. Согласно этому, шкале А соответствовали – высококачественный систематический обзор, метаанализ или большие *рандомизированные клинические исследования* (РКИ) с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами. В результате были определены клинические исследования ЛС при ИК, соответствующие шкале «А» (табл.1).

При построении «модели анализа решений» использовали медиану полученных данных. В «модель анализа решений» не включали ЛС, не зарегистрированные для использования в РФ (липосомальный амфотерицин В), а также амфотерицин В, который в настоящее время не рекомендован для лечения ИК.

**Популяционные данные пациентов.** Популяционные данные пациентов (вес, пол, возраст, диагноз основного заболевания, риск развития ИК), эффективность лечения ИК, вероятность связанного с ИК летального исхода (атрибутивная летальность или ИК-ассоциированная летальность) получали из соответствующих клинических исследований [4, 22–31]. Популяционные данные пациентов соответствовали следующим критериям: пациенты, получавшие первичную профилактику азольными противогрибковыми ЛС; высокая частота ( $\geq 20\%$ ) устойчивых *in vitro* к флуконазолу штаммов *Candida* spp., по данным национальных или локальных исследований. Считали, что данная модель наиболее актуальна для РФ [2, 32].

**Структура модели.** Модель начинали с выбора противогрибкового ЛС для лечения ИК (рис. 1). Средствами стартовой терапии ИК были: анидулафунгин (200 мг/сутки в первый день, а затем 100 мг/сутки в/в), каспифунгин (70 мг в первый день, а затем 50 мг/сутки в/в) или микафунгин (100 мг/сутки в/в); длительность терапии – 10 дней и далее 14 дней после купирования клинических симптомов инфекции, отрицательного результата микробиологического исследования (посева) крови

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

Автор, год, ссылка	ЛС	Количество пациентов (n)	Клинико-микологическая эффективность**, %
Phillips P., et al., 1997 [22]	Флуконазол	50	50
	Амфотерицин В	53	58
Mora-Duarte., et al., 2002 [23]	Амфотерицин В	115	61,7
	Каспофунгин	109	73,4
Rex J., et al., 2003 [24]	Флуконазол + амфотерицин В	219	69
	Флуконазол		57
Ostrosky-Zeichner, et al., 2003 [25]	Вориконазол	52	58
	Амфотерицин В		
	Флуконазол		
Krause D.S., et al., 2004 [26]	Анидулафунгин 50	123	75
	Анидулафунгин 75		85
	Анидулафунгин 100		83
Kullberg, et al., 2005 [27]	Вориконазол	283	65
	Амфотерицин В	139	71
Reboli, et al., 2007 [28]	Анидулафунгин	127	75,6
	Флуконазол	118	60,2
Pappas, et al., 2007 [29]	Микафунгин 100	191	76,4
	Микафунгин 150	199	71,4
	Каспофунгин	188	72,3
Kuse E.R., et al., 2007 [30]	Микафунгин	202	74,1
	Липосомальный амфотерицин В*	190	69,6
Dupont B.F., et al., 2009 [17]	Микафунгин	127	85
	Липосомальный амфотерицин В*	136	72,1

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

\*\* – эффективность ответа на терапию (клиническая и микробиологическая) учитывали по группе ТТ (модифицированная *intention-to-treat*), т.е. у пациентов, которые получили хотя бы одну дозу ЛС и имели подтвержденный ИК.

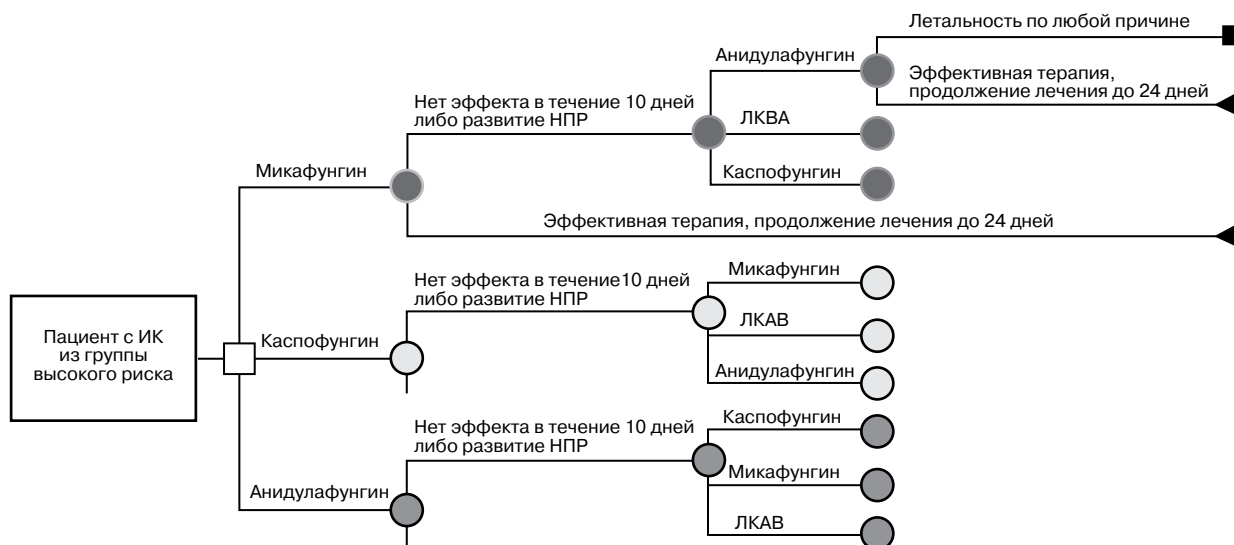


Рис. 1. Дерево решений для фармакоэкономической оценки лечения ИК у пациентов, получавших первичную профилактику азольными противогрибковыми ЛС, или при высокой частоте устойчивых *in vitro* к флуконазолу штаммов *Candida* spp., по данным национальных или локальных исследований.

**Таблица 2. Показатели и источники данных**

Параметры модели	Оценка показателя	Источник данных
Вероятность эффективности лечения стартовой терапией ИК		
каспофунгин в/в	0,73	см. табл. 1, [6, 33]
микафунгин в/в	0,74	см. табл. 1, [6, 33]
анидулафунгин в/в	0,76	см. табл. 1, [6, 33]
Летальность		
каспофунгин	0,34	[23, 33]
микафунгин	0,33	[4, 5, 30, 33]
анидулафунгин	0,23	[28, 33]
Вероятность эффективности лечения резистентных форм ИК		
ЛКАВ* в/в	0,89	[6]
Стоимость ЛС (в день), руб.		
каспофунгин в/в	21207 <sup>1</sup>	[13–15]
микафунгин в/в	27258 <sup>2</sup>	[13–15]
ЛКАВ В в/в	43 050 <sup>3</sup>	[13–15]
анидулафунгин в/в	13200 <sup>4</sup>	[13]
Длительность лечения ИК, дни		
общая длительность для всех стратегий, дни	24	[1–5]
Стоимость центрального венозного катетера/длительного стояния, руб	6000	[13]
Вероятность НПР		
ЛКАВ* в/в	0,57 – инфузионные реакции 0,11 – нефротоксичность	[31–33]
Диагностика и лечение НПР, руб.		
биохимический анализ крови – стоимость 1 процедуры (в руб.) / частота за курс		
ЛКАВ (в день)	1000 / 13	[2, 4, 5, 13]
Только для ЛКАВ – стоимость 1 процедуры (в руб.) / частота за курс		
анальгин 50% 2 мл + димедрол 1% 1 мл**	15 / 15	[2, 4, 5, 13]
до и после инфузии в/в до 300 мл физиологического раствора	30 / 30	[2, 4, 5, 13]
Коррекция уровня электролитов	30 / 30	[2, 4, 5, 13]
Дисконт	5%	[7]
Порог «готовности общества платить» (руб)	1065510	[12]

**Примечание.** \* – на момент проведения настоящего исследования липосомальная форма амфотерицина В не была зарегистрирована на территории РФ, поэтому анализировали только ЛКАВ. Необходимо отметить, что данные по ЛКАВ приводили только по оригинальной форме (торговое название Абелсет), а не по воспроизведенной форме (торговое название Амфолип), которое применяют на территории РФ. Это, безусловно, вносит ограничения в результаты настоящего анализа, поскольку прямой перенос данных по ЭФФ и НПР между этими лекарствами смоделирован, так как данных по результатам исследований по биоэквивалентности не обнаружено.

<sup>1</sup> кансидас, лиоф. д/инф. 50 мг фл. 10мл

<sup>2</sup> микамин, 100 мг, фл.

<sup>3</sup> амфолип, фл. 5 мг/мл 10 мл №1

<sup>4</sup> эраксис, фл. 100 мг

и материала из очагов ИК. Если стартовое лечение было неэффективно (на 10-е сутки) или у пациента развивались выраженные НПР, назначали альтернативную терапию (любой другой ЛС стартовой терапии) или терапию резистентных форм – ЛКАВ (5 мг/кг/сутки в/в). При этом моделировали ситу-

ацию, когда больной получал то или иное ЛС (см. рис. 1). Распределение между группами лечения ИК планировали из расчета по 50%.

**Источники данных для математического моделирования.** С помощью оценочной модели определяли стоимость болезни и вероятность раз-

Таблица 3. Лечебно-диагностические процедуры при лечении ИК

Показатель	Стоимость <sup>1</sup> , руб.	Средняя частота <sup>2</sup>
Койко-день в ОРИТ	2337	21
Консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога)	170	3
УЗИ	300	2
Рентген легких	330	2
Забор материала на микробиологическое исследование	50	9
Посев крови	400	3
Микроскопия и посев мокроты, мочи	400	3

**Примечание.** <sup>1</sup> – Усредненные показатели РФ по данным поисковых систем, в том числе прайс-листа, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

<sup>2</sup> – частота согласно клиническим рекомендациям [1; 2; 4; 5]

вития тех или иных событий в различных моделях, а именно частоту ЭФФ лечения ИК. Результаты модели включали общую стоимость лечения, стоимость диагностики и лечения ИК. В табл. 2–3 представлены параметры модели и источники данных.

### Анализ

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

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

**Односторонний анализ чувствительности.** Применяли многократные односторонние исследования чувствительности, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность ЛС, летальность и затраты. Это было сделано с помощью изменения параметров по одному от 75 до 125% их ценностей от результата, полученного при вычислении рентабельности. Генератор случайных чисел использовали для получения значений параметров из каждого распределения, далее эти значения пропускали через модель и таким образом были получены оценки затрат и эффективности для каждой стратегии лечения, которые использовали для получения коэффициентов эффективности затрат.

**Вероятностный анализ чувствительности Монте Карло** применяли для оценки влияния неточности параметров на результаты исследования, особенно относительно эффективности лечения и связанных с ИК затрат. Для проведения ана-

лиза Монте-Карло неточность в ключевых параметрах модели была охарактеризована распределением вероятностей вокруг каждой из средних величин названных параметров. К таким параметрам в данном случае относили: вероятность эффективности стартовой терапии (в зависимости от метода лечения), вероятность смерти в результате ИК и смерти от других причин, а также затраты на ЛС при лечении ИК. Величины вероятности были получены в результате бета-распределения. Затраты на ЛС при лечении ИК считали полученными в ходе гамма-распределения, при этом параметры оценивали субъективно. Считали, что средняя величина связанных с ИК затрат на ЛС равна величине параметра основного сценария. Анализ чувствительности выполняли путем одновременного изменения таких показателей, как эффективность лечения ИК, летальность в связи с развитием ИК, а также затраты на ЛС при лечении ИК. В модель подставляли полученные путем псевдослучайного генерирования переменные параметры, которые генерировали с использованием описанных выше математических распределений. Данную процедуру повторяли 1000 раз, результаты представляли графически.

Полученные данные по общей эффективности и затратам на ЛС использовали для построения сравнительных кривых «готовности общества платить». Данные кривые отражают изменение фармакоэкономической привлекательности сравниваемых ЛС при различных порогах «готовности общества платить». Данный порог отражает сумму, которую общество готово потратить на достижение определенного терапевтического эффекта.

### Результаты

**Основной сценарий.** Были оценены суммарные ПЗ при лечении ИК по каждой стратегии в расчете на одного пациента. Расходы на лечение включали

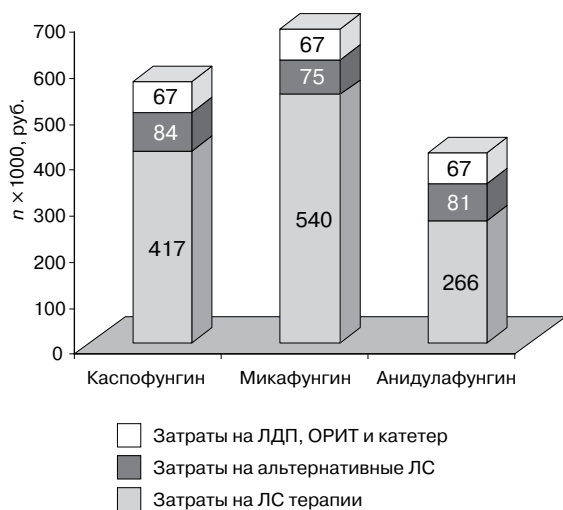


Рис. 2. Структура затрат в расчете на одного пациента при лечении ИК

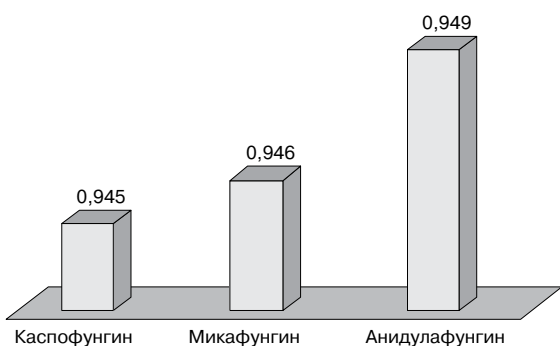


Рис. 3. Эффективность стратегий ЛС сравнения при лечении ИК (вероятность эффективности лечения)

в себя следующие ПЗ: стоимость пребывания пациента в ОРИТ; клиничко-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза ИК; затраты на ЛС при лечении ИК; затраты на диагностику *нежелательных побочных реакций* (НПР) после назначения ЛС; затраты на лечение НПР после назначения ЛС. На рис. 2 представлены полученные результаты.

Как видно из представленных на рис. 2 данных, наиболее высокие суммарные ПЗ на одного пациента были в случае использования стратегии с микафунгином – 681 869 руб. Наименьшие затраты были при стратегии лечения анидулафунгином: общие затраты в расчете на одного пациента составили 413 282 руб., что дешевле каспофунгина и микафунгина на 37 и 65% соответственно. Наибольшую долю затрат во всех трех стратегиях занимали затраты на ЛС стартовой терапии – 64–79%. Следует отметить, что затраты на ЛС стартовой терапии также были наиболее низкими в случае применения

анидулафунгина – 265 690 руб., что более чем в два раза меньше соответствующих затрат при стратегии микафунгина и на 57% меньше затрат на ЛС при стратегии каспофунгина. Затраты на альтернативные ЛС составили от 11% (микафунгин) до 20% (анидулафунгин) от общих затрат.

На рис. 3 представлено сравнение вероятности эффективности лечения ЛС сравнения.

Как видно из представленных на рис.3 данных, с точки зрения эффективности лечения ИК, наиболее предпочтительной является стратегия применения анидулафунгина (94,9%). Наименьший показатель вероятности эффективного лечения – при стратегии использования каспофунгина – 94,5%. При этом следует отметить, что при использовании анидулафунгина вероятность возникновения НПР – наименьшая и составляет 0,07, что более чем в три раза ниже, чем соответствующие вероятности возникновения НПР в случае применения каспофунгина и микафунгина. Причем, во всех трех стратегиях развитие НПР не требовало коррекции этих явлений или отмены используемых ЛС.

Графическое представление итогов анализа затраты-эффективность приведено на рис. 4.

Как видно из данных на рис. 4, стратегия применения анидулафунгина была наименее затратной, при этом данная стратегия отличалась наибольшей эффективностью относительно ЛС сравнения. Коэффициенты CER (*cost-effectiveness ratio*), характеризующие затраты на терапию одного пациента в течение одного года, для анидулафунгина, каспофунгина и микафунгина составили 435 584 руб., 600 979 руб. и 720 589 руб. соответственно.

Был рассчитан коэффициент NMB – чистая денежная выгода по каждой из стратегий. Результаты представлены на рис. 5.

Как видно из данных на рис. 5, анидулафунгин является стратегией с наибольшей чистой денеж-

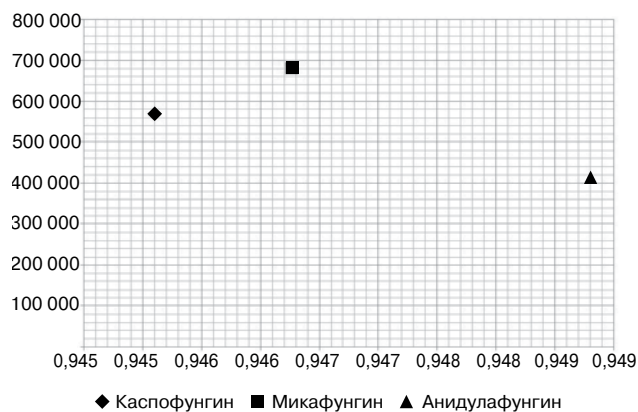


Рис. 4. Соотношение затрат (в руб.) и показателя эффективности.

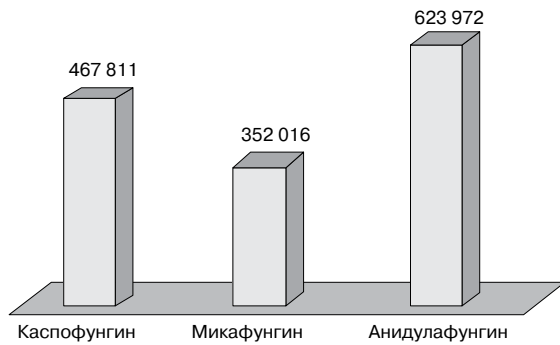


Рис. 5. Коэффициент NMB для ЛС сравнения.

ной выгодой: при пороге готовности платить, равном 1 065 510 руб., коэффициент NMB для анидулафунгина составил 623 972, что на 33% и на 77% выше соответствующих показателей для каспофунгина и микафунгина.

**Альтернативный сценарий.** В альтернативном сценарии изучали случаи, когда эффективность терапии и стоимость ЛС были одинаковы в группах сравнения. Для обоих случаев рассчитывали коэффициенты ICER. В результате, в случае равной эффективности или равной стоимости ЛС, стратегию применения анидулафунгина можно было считать наиболее предпочтительной. При этом применение анидулафунгина было наименее затратным.

**Односторонний анализ чувствительности.** Проводили многократное одностороннее исследование чувствительности, в котором изменялись такие параметры, как эффективность ЛС, смертность и затраты. В итоге, односторонний анализ чувствительности таких показателей, как стартовая эффективность лечения ИК и стоимость ЛС, показал, что эффективность затрат наиболее чувствительна к изменению уровня эффективности ЛС. Односторонний анализ также показал, что при отклонении параметров сохраняются результаты, полученные в ходе основного сценария.

**Вероятностный анализ чувствительности.** Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность ЛС и стоимость ЛС. В результате, при одновременном многократном изменении стартовой эффективности лечения ИК и стоимости ЛС, стратегия применения анидулафунгина показала схожую эффективность относительно каспофунгина и микафунгина, при этом оставаясь менее затратной. Результаты многостороннего вероятностного анализа чувствительности подтвердили результаты, полученные в ходе основного сценария.

## Обсуждение результатов

Инвазивный кандидоз является актуальной проблемой современной медицины. Частота ИК за последние годы увеличилась: так, в европейских странах распространенность данного заболевания составляет от 0,20 до 0,38 на 1000 госпитализаций. Общая летальность при ИК варьирует от 36 до 63%, атрибутивная летальность достигает 35%. Кроме того, развитие ИК сопровождается значительным увеличением продолжительности и стоимости лечения [1–6].

В последние годы отмечены значительные изменения в этиологии ИК. В результате широкого применения флуконазола для профилактики и эмпирической терапии среди возбудителей ИК уменьшилась доля *Candida albicans* и увеличилась доля других *Candida* spp., которые могут быть устойчивы к флуконазолу. По данным крупного многоцентрового отечественного исследования, только 78% выделенных из крови *Candida* spp. были чувствительны к флуконазолу *in vitro*. В связи с этим, возрастает роль противогрибковых ЛС, активных против большинства возбудителей ИК, прежде всего эхинокандинов [32].

Проведенные контролируемые клинические исследования показали, что эти ЛС отличаются высокой эффективностью и низкой токсичностью при лечении ИК [23, 28–30]. Согласно современным отечественным и международным рекомендациям, эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин) являются препаратами выбора для лечения инвазивного кандидоза [2, 4, 5]. Вместе с тем, любую применяемую медицинскую технологию следует оценивать не только с клинических, но и с экономических позиций [7–10].

В связи с этим, впервые в российских экономических условиях была проведена оценка клинико-экономической целесообразности применения анидулафунгина для лечения ИК в сравнении со стандартными и альтернативными методами терапии. Под ИК понимали кандидемию и острый диссеминированный кандидоз [2]. При методологии клинико-экономического анализа использовали применяемый в РФ отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [7]. Основным методом фармакоэкономической экспертизы было моделирование, для чего предварительно был проведен анализ данных литературы по применению противогрибковых ЛС для лечения ИК у пациентов из групп высокого риска развития грибковой инфекции.

В результате проведенного исследования установили, что наиболее высокие затраты в расчете



на одного пациента были в случае использования микафунгина (681 869 руб.), а наименьшие – при применении анидулафунгина – 413 282 руб. С точки зрения эффективности лечения ИК наиболее предпочтительным было использование анидулафунгина и микафунгина (различия незначимые). Характеризующие эффективность затрат на терапию одного пациента коэффициенты CER для анидулафунгина, каспофунгина и микафунгина составили 435 584 руб., 600 979 руб. и 720 589 руб. соответственно. В итоге, анидулафунгин был во всех эпизодах доминирующей стратегией.

При вычислении коэффициента NMB (чистая денежная выгода по каждой из стратегий) установлено, что применение анидулафунгина является стратегией с наибольшей чистой денежной выгодой: при пороге готовности платить, равном 1 065 510 руб., коэффициент NMB для анидулафунгина составит 623 972, что на 33% и на 77% выше аналогичных показателей для каспофунгина и микафунгина соответственно.

При альтернативном сценарии, в случае равной эффективности ЛС, стратегия применения анидулафунгина была доминирующей по сравнению с применением как каспофунгина, так и микафунгина.

## Литература

1. Kett D.H., Shorr A.F., Reboli A.C., et al. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Crit Care* 2011; 15(5):R253.
2. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации. Под ред. Н.Н.Климко. – Москва, 2010 г. – 92 с.
3. Groll A.H., Tragiannidis A. Recent advances in antifungal prevention and treatment. *Semin Hematol* 2009; 46(3):212-29.
4. Kullberg B.J., Verweij P.E., Akova M., et al. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(Suppl. 5):1-12.
5. Pappas P., Kauffman C., Andes D., et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 1:48(5):503-35.
6. Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M., editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 42nd Edition; 2012.
7. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. «Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения» (ОСТ 91500.14.0001-2002).

Односторонний анализ чувствительности таких показателей, как стартовая эффективность лечения ИК и стоимость ЛС, показал, что эффективность затрат наиболее чувствительна к изменению уровня эффективности ЛС. При отклонении параметров сохранялись результаты, полученные в ходе основного сценария.

Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность ЛС и стоимость ЛС. Результаты многостороннего вероятностного анализа чувствительности также подтвердили результаты основного сценария.

## Выводы

1. Проведенный фармакоэкономический анализ свидетельствует о целесообразности применения анидулафунгина для лечения инвазивного кандидоза у взрослых пациентов.
2. При сравнении с другими лекарственными средствами установлены следующие преимущества использования анидулафунгина при лечении инвазивного кандидоза: наиболее низкие прямые затраты; наиболее высокие показатели эффективности; наиболее благоприятная эффективность затрат.

8. Авксентьева 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.
9. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Белоусов Ю.Б. [и др.]. – М.: Общество клинических исследователей, 2000. – 579 с.
10. Walley T., Haycox A., Boland A. (Eds.). *Pharmacoeconomics*. Elsevier Health Sciences, 2004.
11. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., Weinstein M.C. (Eds.). *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press, 1996.
12. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Фармакоэкономика* 2011; 4(1):7-12.
13. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». – 2012 ([www.pharmindex.ru](http://www.pharmindex.ru)).
14. <http://zakupki.gov.ru>.
15. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
16. 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 Tr* 2010;1-10.
17. Dupont B.F., Lortholary O., Ostrosky-Zeichner L., et al. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in the intensive care unit: post hoc analysis of a randomized, controlled trial comparing micafungin and liposomal amphotericin B. *Crit Care* 2009; 13(5):R159.
  18. Concia E., Azzini A.M., Conti M. Epidemiology, incidence and risk factors for invasive candidiasis in high-risk patients. *Drugs* 2009; 69.
  19. 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.
  20. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. под ред. Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 347 с.
  21. Evidence-based medicing working group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 258:2420-5.
  22. Phillips P., Shafran S., Garber G., et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:337-45.
  23. Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C., et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020-9.
  24. Rex J., Pappas P., Karchmer A., et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1221-8.
  25. Ostrosky-Zeichner L., Oude Lashof A., Kullberg B., et al. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:651-5.
  26. Krause D.S., Goldstein B.P., Wible M., et al. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2021-4.
  27. Kullberg B., Sobel J., Ruhnke M., et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366(9495):1435-42.
  28. Reboli A., Rotstein C., Pappas P., et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356:2472-82.
  29. Pappas P., Rotstein C., Betts R., et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:883-93.
  30. Kuse E.R., Chetchotisakd P., da Cunha CA., et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369(9572):1519-27.
  31. Bal A.M. The echinocandins: three useful choices or three too many? *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35(1):13-8.
  32. Веселов А.В., Клишко Н.Н., Кречикова О.И. и др. *In vitro* активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10 000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2008; 10(4):345-54.
  33. Glöckner A., Steinbach A., Vehreschild J.J., et al. Treatment of invasive candidiasis with echinocandins. *Mycoses* 2009; 52(6):476-86.