

Сравнительная фармакоэкономическая оценка Зинфоро™, Эдицина™ и Зивокса™ в терапии осложнённых инфекций КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Куликов А.Ю., Комаров И.А.

Лаборатория фармакоэкономических исследований Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, г. Москва

Введение

По экспертным оценкам, ежегодно в Российской Федерации (РФ) осложнённые инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ) наблюдаются примерно у 700 тысяч пациентов. Некротическая форма рожи, флегмона, обширный абсцесс, тяжёлое течение фурункулёза, инфицированные хирургические раны, инфицированные язвы, а также невозможность перорального приёма антибактериальных препаратов предполагают системную парентеральную антибактериальную терапию.

Наиболее актуальными патогенами при осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей являются *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные штаммы [MRSA]) и *Streptococcus pyogenes*. Следует принять во внимание, что этиология оИКМТ может носить и полимикробный характер, включая грамотрицательных патогенов.

Возрастающая устойчивость возбудителей осложнённых инфекций кожи и мягких тканей к антибактериальным препаратам является глобальной проблемой. Эффективность лечения стафилококковых инфекций снижается вследствие широкого распространения в стационарах MRSA штаммов, которые устойчивы ко многим классам антибиотиков.

Инфекции, вызванные MRSA, имеют большое медицинское и социальное значение, так как сопровождаются более высокой летальностью и требуют больших материальных затрат на лечение. В стационарах РФ доля MRSA в структуре возбудителей оИКМТ в последние годы постоянно увеличивается и в среднем составляет 65% (от 5 до 90%) [1].

С учётом редкого появления новых молекул антибиотиков в последние десятилетия, создание эффективных препаратов из этой группы является

сверхактуальным. Именно таким событием является появление в РФ нового представителя цефалоспоринов — цефтаролина фосамила (Зинфоро™).

Цефтаролина фосамил (далее по тексту — цефтаролин) — это новый антибиотик широкого спектра действия, относящийся к классу цефалоспоринов и являющийся пролекарством, активный метаболит которого (цефтаролин) проявляет бактерицидную активность против грамположительных бактерий (в том числе, MRSA), штаммов *S. aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину и резистентных к макролидам *S. pyogenes*, а также к потенциальным грамотрицательным патогенам, включая *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, не продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС).

Цефтаролин разработан для лечения пациентов с оИКМТ [2].

Зинфоро™ выпускается в лекарственной форме «порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий», 600 мг (флакон). Зинфоро™ вводится внутривенно в виде инфузии в течение 60 минут. Продолжительность терапии должна устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции, клинического ответа пациента на терапию [3]. Широкая распространённость оИКМТ и большие затраты на их лечение обуславливают необходимость проведения фармакоэкономических исследований в данной области с целью оптимизации лекарственного обеспечения населения.

При этом проведение фармакоэкономической оценки использования Зинфоро™ в лечении оИКМТ представляется важным на основании имеющихся данных о возникновении резистентности у пациентов к другим антимикробным препаратам, используемым при лечении этого заболевания.

Также стоит отметить, что проблема резистентности является не единственным важным моментом. Имеющиеся на сегодняшний день альтернативные антимикробные средства, предназначенные для лечения взрослых пациентов с оИКМТ, имеют высокую вероятность развития побочных эффектов. Так, широко используемые в настоящее время в лечении оИКМТ ванкомицин и линезолид способны проявлять нефротоксическое действие, в то время как данный побочный эффект не характерен для цефтаролина [4]. Данные исследований показывают, что цефтаролин благодаря сочетанию анти-MRSA активности и активности в отношении грамотрицательных патогенов, может использоваться в монотерапии оИКМТ, в отличие от стандартных режимов комбинированной антибактериальной терапии [2]. Следовательно, внедрение в практику терапии оИКМТ новых высокоэффективных и безопасных антимикробных средств является актуальной задачей.

Цель исследования

Целью настоящего фармакоэкономического исследования является сравнение нового препарата Зинforo™ (цефтаролин) с уже используемыми в клинической практике альтернативными антимикробными средствами: Эдицин™ (ванкомицин) и Зивокс™ (линезолид) у взрослых пациентов с оИКМТ.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие задачи:

1. Оценка затрат на диагностику, лечение и сопутствующую фармакотерапию пациентов с оИКМТ.
2. Расчёт стоимости основной лекарственной терапии с использованием препаратов Зинforo™, Эдицин™ и Зивокс™ в сравниваемых группах лечения пациентов с оИКМТ.
3. Проведение анализов эффективности затрат (СЕА) и «влияния на бюджет» (ВИА) для сравниваемых групп лечения пациентов с оИКМТ, на основании найденных в результате информационного поиска клинических исследований.
4. Расчёт стоимости достижения выбранных критериев эффективности в различных популяциях пациентов при терапии оИКМТ, в каждой сравниваемой группе лечения.

Методология и результаты исследования

В рамках модельного фармакоэкономического исследования была проведена оценка эффективности применения препарата Зинforo™ по сравнению с использованием Эдицина™ и Зивокса™ для лечения взрослых пациентов с оИКМТ. На основании диапазонов длительности курса терапии приве-

дённых в инструкциях по применению препаратов сравнения в качестве средней длительности лечения были взяты: для Зинforo™ — 9 дней, Эдицина™ — 10 дней; Зивокса™ — 12 дней.

В качестве критерия эффективности использовали значения достижения клинического ответа на лечение из расчёта на 1 пациента.

Была учтена частота достижения эффекта из расчёта для ИТТ (intention-to-treat) и СЕ (clinically evaluable) популяции.

Затем был проведён анализ прямых медицинских затрат с целью оценки итоговой стоимости терапии в сравниваемых группах лечения.

Следующими этапами исследования стало проведение:

- анализа эффективности затрат;
- анализа «влияния на бюджет».

Далее был проведён однофакторный анализ чувствительности, с целью определения устойчивости результатов исследования к изменениям в цене препаратов.

Все указанные этапы исследования были выполнены при помощи разработанной фармакоэкономической модели с использованием программного обеспечения MS Excel, 2010.

Анализ эффективности. На основании проведённого информационного поиска был выбран источник данных о сравнительной клинической эффективности для проведения фармакоэкономической оценки применения антибиотиков Зинforo™, Эдицин™ и Зивокс™ для лечения взрослых пациентов с оИКМТ.

В качестве источника данных о клинической эффективности был выбран мета-анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований, выполненных контрактной исследовательской организацией Mari Values в 2012 г. [4], т.к. он включает в себя оценку клинической эффективности Зинforo™ и альтернативных препаратов для лечения оИКМТ.

В рамках проведения анализа эффективности при лечении оИКМТ изучаемыми препаратами группы антибиотиков, в качестве критерия эффективности использовали значения достижения клинического ответа на терапию (табл. 1). Данный критерий эффективности применения сравниваемых лекарственных средств был использован вследствие того, что в ходе информационного поиска не были обнаружены более значимые с точки зрения клинико-экономического анализа показатели (например, добавленные годы жизни [LYG] или добавленные годы жизни с оценкой их качества [QALY]) [5, 6].

Результаты, характеризующие клинический ответ пациентов с оИКМТ, на проводимую терапию были проанализированы для таких популяций пациентов как ИТТ (intention-to-treat) и СЕ (clinically evaluable).

В рамках ИТТ-популяции соответствующие значения были получены для общей когорты пациентов, включённых в начальный протокол клинического исследования [4].

Из данного начального протокола в процессе исследования была сформирована СЕ-популяция (ди-

агноз оИКМТ поставлен на основании клинических методов).

В рамках настоящего фармакоэкономического исследования выбранные критерии эффективности были проанализированы для обеих указанных групп пациентов.

Таблица 1

Результаты анализа эффективности для препаратов сравнения при лечении оИКМТ [4]

Критерий эффективности, % пациентов	Препараты сравнения		
	Цефтаролин	Ванкомицин	Линезолид
<i>ИТТ-популяция</i>			
Вероятность достижения клинического ответа на терапию, %	81,2	80,4	84,9
<i>СЕ-популяция</i>			
Вероятность достижения клинического ответа на терапию, %	89,5	90,2	94,3

На основании проведённого анализа эффективности препаратов сравнения можно предположить, что использование Зинфоро™ при лечении пациентов с оИКМТ, позволяет достичь сравнимого клинического ответа на терапию по сравнению с использованием ванкомицина из расчёта на ИТТ-популяцию (различия статистически не достоверны). При этом результаты анализа указанных показателей в СЕ-популяции были сопоставимы по клинической эффективности и не имели статистически достоверных различий.

Анализ затрат. В ходе проведения фармакоэкономического исследования в качестве источника информации об использовании ресурсов здравоохранения был использован Стандарт специализированной медицинской помощи при абсцессе, фурункуле, карбункуле кожи, утверждённый Министерством здравоохранения 30 января 2013 г. Данный Стандарт при оИКМТ включает перечень услуг для диагностики и лечения таких пациентов, а также данные о сопутствующей фармакотерапии.

Затраты на диагностику и лечение пациентов рассчитывались исходя из прейскуранта на платные медицинские услуги клиник Первого МГМУ имени И.М. Сеченова на 2013 год, опубликованного на официальном сайте университета [7]. Цены на Эдицин™ и Зивокс™ были взяты как средние с учётом существующих форм выпуска из «Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» по состоянию на апрель 2013 г. [8]. В случае с Зинфоро™, была использована планируемая к подаче на регистрацию цена препарата. В качестве цены на лекарства, используемые в сопутствующей терапии или для коррекции побочных эффектов, были использованы зарегистрирован-

ные предельные отпускные цены, а для препаратов не входящих в перечень ЖВНЛС — средневзвешенные цены розничной аптечной сети г. Москвы (www.medlux.ru). Данный подход не отражается на ранжировании сравниваемых препаратов по показателю эффективности затрат, поскольку стоимость сопутствующей терапии и затрат на коррекцию конкретного побочного эффекта остаётся идентичной для сравниваемых терапевтических альтернатив.

Исходя из спектра активности сравниваемых препаратов и опыта клинических исследований моделировалась ситуация с использованием Эдицина™ и Зивокса™ в комбинации с антибиотиками, обладающими активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Так как частота использования различных схем в реальной российской клинической практике нам неизвестна, то в соответствии с Российскими национальными рекомендациями по лечению хирургических инфекций кожи и мягких тканей в фармакоэкономической модели были использованы в качестве комбинированной терапии оригинальные препараты левофлоксацин и цефоперазон/сульбактам в равных пропорциях [1].

Кроме анализа затрат на диагностику, лечение, основную и сопутствующую фармакотерапию и лечебную диету, итоговые значения стоимости терапии в сравниваемых группах были получены с учётом частоты возникновения побочных эффектов и затрат на их коррекцию. Данные о частоте возникновения побочных эффектов были взяты из клинических исследований, вошедших в мета-анализ по применению сравниваемых альтернативных препаратов [4]. Стоит отметить, что расчёт затрат был выполнен на одного пациента с оИКМТ. Таким образом, в результате проведённого анализа затрат были получены следующие результаты (табл. 2).

Таблица 2

Результаты анализа затрат при лечении оИКМТ из расчёта на одного пациента

Препараты сравнения	Затраты на основную фармакотерапию, руб.	Стоимость диагностики, лечения, а также лечебной диеты, руб.	Стоимость сопутствующей фармакотерапии и коррекции побочных эффектов, руб.	Итоговое значение для 1 пациента, руб.
Зинфоро™	37 530	13 528	26 939	77 997
Эдицин™	27 605	15 031	36 180	78 816
Зивокс™	61 177	18 037	38 679	117 893

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что использование Зинфоро™ приводит к меньшим затратам на лечение пациентов с оИКМТ, по сравнению с использованием Эдицина™ и Зивокса™. Это объясняется, прежде всего тем, что затраты на сопутствующую фармакотерапию и коррекцию побочных эффектов в группе Зинфоро™ оказались меньше по сравнению с аналогичными затратами в группе Эдицина™ и Зивокса™. Это объясняется лучшим профилем безопасности Зинфоро™ по сравнению с последними двумя альтернативами, что, как следствие, приводит к меньшим затратам на коррекцию побочных эффектов, возникающих при применении сравниваемых препаратов.

Анализ эффективности затрат (CEA – cost-effectiveness analysis). В ходе проведения фармакоэкономического исследования был выполнен CEA-анализ из расчёта лечения 1 пациента с оИКМТ.

CEA был выполнен из расчёта для 2-х групп пациентов: ИТТ- и СЕ-популяция. Поскольку временной

горизонт исследования не превышал 1 года, дисконтирование затрат не проводилось. Показатель эффективности затрат (CER — cost-effectiveness ratio) определялся по следующей формуле [9]:

$$CER = DC \div Ef$$

где

DC — (Direct Costs) — прямые медицинские затраты на лечение оИКМТ (антибиотик, сопутствующая фармакотерапия, коррекция побочных эффектов и т.п.), руб.;

Ef — (Effectiveness) — показатель эффективности медицинской технологии, выраженный в % вероятности достижения клинического ответа на терапию.

ИТТ-популяция. В ходе анализа эффективности затрат для ИТТ-популяции при терапии оИКМТ из расчёта на 1 пациента, были получены следующие результаты (табл. 3).

Таблица 3

Результаты анализа эффективности затрат при лечении препаратами сравнения оИКМТ из расчёта на 1 пациента (ИТТ-популяция)

Препараты сравнения	Прямые затраты, руб.	Клинический ответ*	CER, руб.	Результат
Зинфоро™	77 997	0,812	96 055	доминирует
Эдицин™	78 816	0,804	98 030	—
Зивокс™	117 893	0,849	138 860	—

Примечания. * — критерий эффективности (вероятность достижения клинического ответа на лечение);

CER — показатель эффективности затрат.

Данные результаты свидетельствуют о том, что Зинфоро™ является доминантной терапевтической альтернативой терапии оИКМТ по сравнению с препаратами Эдицин™ и Зивокс™.

СЕ-популяция. В ходе анализа эффективности затрат для СЕ-популяции из расчёта на 1 пациента были получены следующие результаты (табл. 4).

Таблица 4

Результаты анализа эффективности затрат при лечении препаратами сравнения оИКМТ из расчёта на 1 пациента (СЕ-популяция)

Препараты сравнения	Прямые затраты, руб.	Клинический ответ*	CER, руб.	Результат
Зинфоро™	77 997	0,895	87 147	доминирует
Эдицин™	78 816	0,902	87 379	—
Зивокс™	117 893	0,943	125 019	—

Примечания. * — критерий эффективности (вероятность достижения клинического ответа на лечение); CER — показатель эффективности затрат.

Таким образом, в группе Зинфоро™ вероятность достижения клинического ответа на лечение из расчёта на 1 пациента с оИКМТ, ниже, чем у других сравниваемых альтернатив. При этом итоговое значение показателя эффективности затрат в группе Зинфоро™ характеризуется как наименьшее, по сравнению с соответствующими значениями в группах Эдицина™ и Зивокса™.

Анализ «влияния на бюджет» (BIA – Budget Impact Analysis) был выполнен из расчёта лечения 1 пациента с оИКМТ, с использованием препаратов Зинфоро™, Эдицин™ и Зивокс™.

В результате проведённого BIA-анализа были получены следующие итоговые значения (табл. 5).

Таблица 5

Результаты анализа «влияния на бюджет» при лечении препаратами сравнения из расчёта на одного пациента с оИКМТ

Препараты сравнения	Затраты в группе за 12 дней лечения, руб.	Δ по сравнению с Зинфоро™, руб.
Зинфоро™	77 997	—
Эдицин™	78 816	819
Зивокс™	117 893	39 896

На основании приведённых результатов BIA-анализа можно сделать вывод о том, что:

- Переход в лечении оИКМТ из расчёта на 1 пациента с Эдицина™ на Зинфоро™ позволяет сэкономить 819 руб.; показатель упущенных возможностей (число пациентов, которых можно было бы дополнительно пролечить на сэкономленные средства при расчёте на 1 пациента) при этом составляет 0,01.
- Переход в лечении из расчёта на 1 пациента с Зивокса™ на Зинфоро™ позволяет сэкономить 39 896 руб.; показатель упущенных возможностей при этом составляет 0,34.

Анализ чувствительности. Для того чтобы определить, будет ли использование Зинфоро™ столь же выгодным при другом соотношении цен на препараты, нами был проведён однофакторный анализ чувствительности (рис. 1). В качестве переменных величин были рассмотрены значения стоимости препаратов сравнения.

Анализ чувствительности показал, что использование Зинфоро™ остаётся экономически предпочтительной терапевтической альтернативой в случае снижения цены Зивокса™ до 65%, снижения цены Эдицина™ до 3%, или повышения цены Зинфоро™ до 2%.

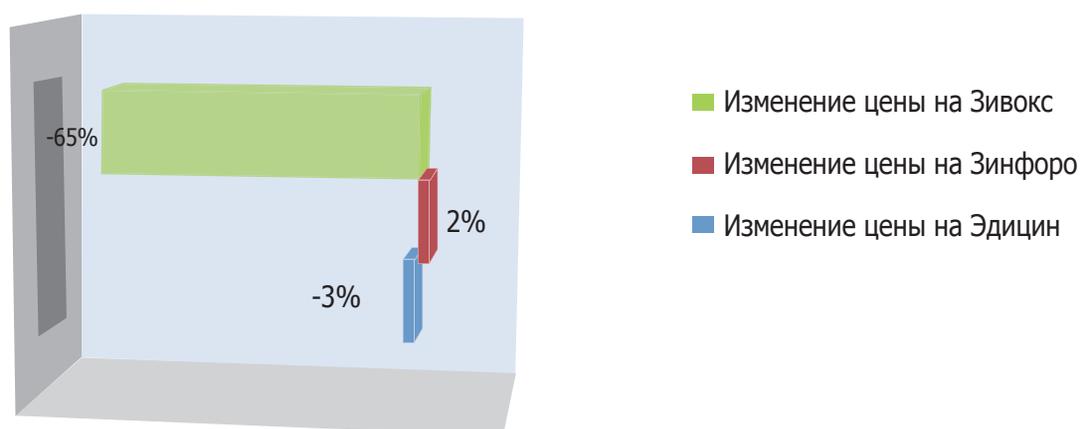


Рис. 1. Результаты анализа чувствительности

Результаты анализа чувствительности продемонстрировали относительную устойчивость выполненного фармакоэкономического анализа и стабильность полученных в результате данных к изменениям в цене препаратов.

Результаты исследования

Проведённый фармакоэкономический анализ дал следующие основные результаты:

1. стоимость лечения в условиях стационара 1 пациента с оИКМТ:

- a. 77 997 руб. в группе Зинфоро™;
- b. 78 816 руб. в группе Эдицина™;
- c. 117 893 руб. в группе Зивокса™.

2. По результатам проведённого анализа эффективности затрат при лечении в условиях стационара 1 пациента с оИКМТ, с использованием в качестве критерия эффективности достижение клинического ответа на лечение в ИТТ-популяции были получены следующие значения показателей эффективности затрат:

- a. 96 055 руб. в группе Зинфоро™;
- b. 98 030 руб. в группе Эдицина™;
- c. 138 860 руб. в группе Зивокса™.

3. При лечении в условиях стационара из расчёта на 1 пациента с оИКМТ, с использованием в качестве критерия эффективности достижения клинического ответа на лечение в СЕ-популяции были получены следующие значения показателей эффективности затрат:

- a. 87 147 руб. в группе Зинфоро™;
- b. 87 379 руб. в группе Эдицина™;
- c. 125 019 руб. в группе Зивокса™.

4. Анализ «влияния на бюджет при лечении оИКМТ каждым препаратом сравнения из расчёта на 1 пациента продемонстрировал следующие результаты:

- a. переход в лечении с Эдицина™ на Зинфоро™ позволяет сэкономить 819 руб.; показатель упущенных возможностей при этом составляет 0,01;
- b. переход с Зивокса™ на Зинфоро™ позволяет сэкономить 39 896 руб.; показатель упущенных возможностей при этом составляет 0,34.

Основные выводы

1. Результаты клинических исследований показывают высокую клиническую эффективность монотерапии цефтаролином при лечении оИКМТ по сравнению со стандартной комбинированной терапией, в том числе вызванными такими «проблемными» патогенами, как MRSA, *S. aureus* с пониженной чувствительностью к ванкомицину и не чувствительных к линезолиду *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* и др.
2. С точки зрения анализа эффективности затрат применение Зинфоро™ для лечения оИКМТ, является предпочтительным по сравнению с использованием Эдицина™ или Зивокса™ как для ИТТ-, так и для СЕ-популяций.
3. Согласно результатам анализа «влияния на бюджет», переход в лечении оИКМТ с Эдицина™ на Зинфоро™ из расчёта на 1 пациента позволяет сэкономить 819 руб.; показатель упущенных возможностей при этом составляет 0,01. Переход в лечении с Зивокса™ на Зинфоро™ из расчёта на 1 пациента позволяет сэкономить 39 896 руб.; показатель упущенных возможностей при этом составляет 0,34.

Литература

1. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под редакцией академика РАН и РАМН В.С. Савельева. Российское общество хирургов. Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям. Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Ассоциация флебологов России. 2009 г.- 89с.
2. *Corey R.G. et al.* Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection // *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51 (6): 641-650.
3. <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImgMZ.aspx?idReg=34554&page=1&t=grlsView>
4. Mapi Values (Zinforo™ (ceftaroline fosamil) versus other empiric initial IV antibiotics for Complicated Skin and Soft Tissue Infections and Community-acquired Pneumonia – A Network Meta-Analysis Technical Report).
5. *Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е.* Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина, 2011. 128 с.
6. *Язудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А.* Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2011. №3. С.3-6.
7. <http://www.mma.ru/medicine/patient/dfgdf.html>.
8. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
9. *Язудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е.* Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа. М.: МИА, 2011. 352 с.