

Фармакоэкономическое исследование первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями лекарственным средством Пэгфилграстим (Неуластим)

Серпик В. Г., Куликов А. Ю., Ягудина Р. И.

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

Резюме: Фебрильная нейтропения, как осложнение при проведении химиотерапии у онкологических пациентов, представляет собой серьезную проблему и может приводить к снижению эффективности основного лечения вследствие снижения дозировок химиопрепаратов или отсрочки введения, а также непосредственно является фактором риска смерти у пациентов.

В результате проведенного исследования было установлено, что первичная профилактика фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями, прошедших курс химиотерапии, лекарственным средством (ЛС) пэгфилграстим (Неуластим) является строго предпочтительной по сравнению с профилактикой ЛС ленограстим (Граноцит 34) и филграстим (Лейкостим, Грасальва) с точки зрения анализа «затраты-эффективность» и доминантной в сравнении с ЛС ленограстим (Граноцит 34) с позиции анализа «влияния на бюджет» при 6-дневной продолжительности курсов.

Ключевые слова: фебрильная нейтропения, пэгфилграстим, ленограстим, филграстим, анализ «затраты-эффективность», анализ влияния на бюджет

Лечение онкологических заболеваний в настоящий момент является одной из самых актуальных задач здравоохранения. Этому способствуют как рост заболеваемости злокачественными новообразованиями и тяжелое экономическое бремя онкологических заболеваний, так и успехи в развитии медицинских технологий, в том числе и лекарственной помощи. Для лечения указанной группы нозологий фармацевтической промышленностью в распоряжение врачей-онкологов за последние десятилетия был предоставлен большой арсенал ЛС, на основе которого были разработаны специальные схемы химиотерапии; онкологическое направление медицины одним из первых вступило в эру стратифицированной медицины, приняв на вооружение таргетные ЛС. Вышеперечисленные достижения в области онкологической медицины позволили значительно улучшить прогноз для пациентов с большинством онкологических заболеваний.

Вместе с тем развитие медицинской помощи для лечения онкологических заболеваний привело к значительному росту расходов на них, т. к. большинство инновационных технологий и ЛС

являются высокочувствительными. Таким образом в условиях ограниченности средств бюджетов систем здравоохранения возникает необходимость оптимизации медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в целях достижения наилучших терапевтических результатов в рамках имеющихся средств. Особенно актуальна данная задача для отечественного здравоохранения с учетом его невысокого в сравнении с развитыми странами относительного показателя (около 4% от ВВП) финансирования системы здравоохранения. Наиболее распространенным и обоснованным подходом при решении задачи оптимизации медицинской помощи является фармакоэкономический анализ.

Важной задачей лечения онкологических пациентов является коррекция побочных эффектов основной противоопухолевой химиотерапии. В связи с особенностями как самих злокачественных новообразований, так и механизма действия противоопухолевых ЛС, в основе которого лежит цитотоксический эффект, проявляющийся как в отношении опухолей, являющихся целью терапии, так и нормально функционирующих систем организма, лечение онкологических заболеваний сопровождается тяжелыми побочными эффектами. Наиболее тяжелые побочные эффекты наблюдаются со стороны систем, для которых характерно быстрое деление клеток – кроветворной, иммунной и т. д. Одним из таких побочных эффектов является нейтропения, индуцированная химиотерапией, которая представляет собой уменьшение числа зрелых нейтрофилов в периферической крови в результате действия химиопрепаратов. Степень нейтропении оценивается по абсолютному числу нейтрофилов (АЧН), которое определяется как произведение количества лейкоцитов на сумму долей в процентах палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Физиологической нормой считается АЧН, превышающее $2 \times 10^9/\text{л}$, при снижении АЧН ниже границы $2 \times 10^9/\text{л}$ ставится диагноз нейтропении. В зависимости от значения АЧН выделяют четыре степени тяжести нейтропении: I, II, III и IV (табл. 1).

Наиболее тяжелой и опасной для пациента формой нейтропении является фебрильная нейтропения – состояние, характеризующееся снижением АЧН менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и повышением температуры тела выше 38°C . Онкологический пациент с фебрильной

нейтропенией рассматривается как пораженный инфекционным заболеванием. При развитии фебрильной нейтропении требуется стационарное лечение и назначаются антибиотики широкого спектра действия, результатом применения которых могут быть тяжелые побочные эффекты и формирование устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов. Развитие фебрильной нейтропении может сопровождаться задержкой очередного курса химиотерапии или сокращением дозировок химиопрепаратов, что снижает эффективность лечения, качество жизни пациентов и может приводить к смерти больных [10, 21]. Развитие нейтропении и фебрильной нейтропении, в особенности с позиции воздействия на бюджет здравоохранения, приводит к существенному росту затрат как вследствие необходимости дополнительной госпитализации, проведения дорогостоящей антибиотикотерапии и сопутствующего лечения, так и по причине снижения эффективности основной терапии, а, следовательно, и расходов на нее средств [11; 19; 20].

Лечение фебрильной нейтропении у онкологических пациентов включает в себя: модификацию химиотерапии, назначение антибактериальных препаратов, поддерживающую терапию, интенсивный диагностический поиск с целью выявления возможного инфекционного очага и сопутствующей патологии [2; 5].

Основываясь на успехах в развитии биотехнологического производства ЛС, стала возможной профилактика фебрильной нейтропении у пациентов, проходящих курс химиотерапии. Был разработан новый класс ЛС – гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, которые представляют собой аналоги естественных стимуляторов роста нейтрофилов.

Колониестимулирующие факторы – это гликопротеины, которые взаимодействуют со специфическими рецепторами на клетках-предшественниках, что приводит к стимуляции гемопоэза.

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы влияют на пролиферацию клеток-предшественников нейтрофилов, а также на дифференцировку и активацию зрелых клеток (усиливают их

фагоцитарную способность, повышают уровень внутриклеточного метаболизма и антителозависимую цитотоксичность и др.).

На российском фармацевтическом рынке доступны следующие ЛС гранулоцитарных колониестимулирующих факторов: филграстим, ленограстим и пэгфилграстим [26].

Все перечисленные ЛС обладают близкой фармакодинамикой, как представители одного класса препаратов; различия их главным образом проявляются в фармакокинетике и режиме дозирования. Препараты филграстима и ленограстима требуют ежедневных инъекций, в то время как препарат пэгфилграстима обладает пролонгированным действием и саморегулируемым клиренсом, благодаря чему применяется в виде разовой инъекции на всю продолжительность курса химиотерапии [17].

Принимая во внимание значимость первичной профилактики фебрильной нейтропении, как фактора предупреждения негативных клинических и экономических последствий, при терапии пациентов с онкологическими заболеваниями, а также доступность на фармацевтическом рынке трех альтернативных медицинских технологий профилактики фебрильной нейтропении (филграстим, ленограстим, пэгфилграстим), становится актуальным проведение фармакоэкономического исследования указанных технологий в условиях российского здравоохранения с целью определения оптимального способа профилактики фебрильной нейтропении. В исследование были включены все доступные на российском рынке альтернативные медицинские технологии: ЛС филграстима – аналог зарубежного производства Грасальва (Лемери С. А. Де С. В., Мексика) и аналог отечественного производства Лейкостим (Биокад ЗАО, Россия), ленограстима – оригинальное средство Граноцит 34 (Авентис Интерконтиненталь, Франция), и пэгфилграстима – оригинальное средство Неуластим (Ф. Хоффман – Ля Рош, Швейцария) [26].

Таким образом целью описываемого исследования было проведение фармакоэкономического анализа использования пэгфилграстима в сравнении с филграстимом и ленограстимом в

Характеристика состояния	Значение АЧН
Норма	Свыше $2 \times 10^9/\text{л}$
Нейтропения I степени	$1,50 - 2,00 \times 10^9/\text{л}$
Нейтропения II степени	$1,00 - 1,5 \times 10^9/\text{л}$
Нейтропения III степени	$0,50 - 1,0 \times 10^9/\text{л}$
Нейтропения IV степени	менее $0,50 \times 10^9/\text{л}$
Формула расчета АЧН	АЧН = количество лейкоцитов $\times$ (% палочкоядерных нейтрофилов + % сегментоядерных нейтрофилов)

Таблица 1. Классификация нейтропении в зависимости от значения АЧН

ВКЛЮЧИТЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ПОДДЕРЖКУ МАКРОСОВ!

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ИНТЕРАКТИВНАЯ МОДЕЛЬ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ ПЭГФИЛГРАСТИМ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ



Рисунок 1. Модель. Главная страница

К главной

ВВОДНЫЕ ДАННЫЕ

Сравниваемые альтернативы

Пэгфилграстим

Филграстим - курс 6 дней

Филграстим - курс 11 дней

ПРИСТУПИТЬ К РАБОТЕ

РЕЗУЛЬТАТ

Затраты

Затраты на ЛС

Затраты на ЛС Филграстим и Ленограстим

Затраты на лечение фебрильной нейтропенией

Количество пациентов

1

Границы веса пациентов

так, кг

64

min, кг

60

Средний вес, кг

72,0234

Симуляция веса пациента

Рисунок 2. Модель. Вводные данные

К главной странице	К вводным данным	РЕЗУЛЬТАТЫ					
Пэгфилграстим							
	Неуластим	53 800р.		15 384р.		69 184р.	
Филграстим							
	Грасальва	44 640р.		48 202р.		92 842р.	
	Лейкостим	52 484р.		48 202р.		100 686р.	
Ленограстим							
	Граноцит	141 200р.		48 202р.		189 402р.	

Анализ "затраты-эффективность"

CER

Пэгфилграстим

Неуластим

Филграстим

Грасальва

Лейкостим

814

1752

1900

Анализ влияния на бюджет

Экономический эффект (руб.) от применения ЛС Пэгфилграстим в сравнении с:

Экономия денежных средств перед ЛС Грасальва составляет

23 658р.

Экономия денежных средств перед ЛС Лейкостим составляет

31 503р.

Рисунок 3. Модель. Результаты

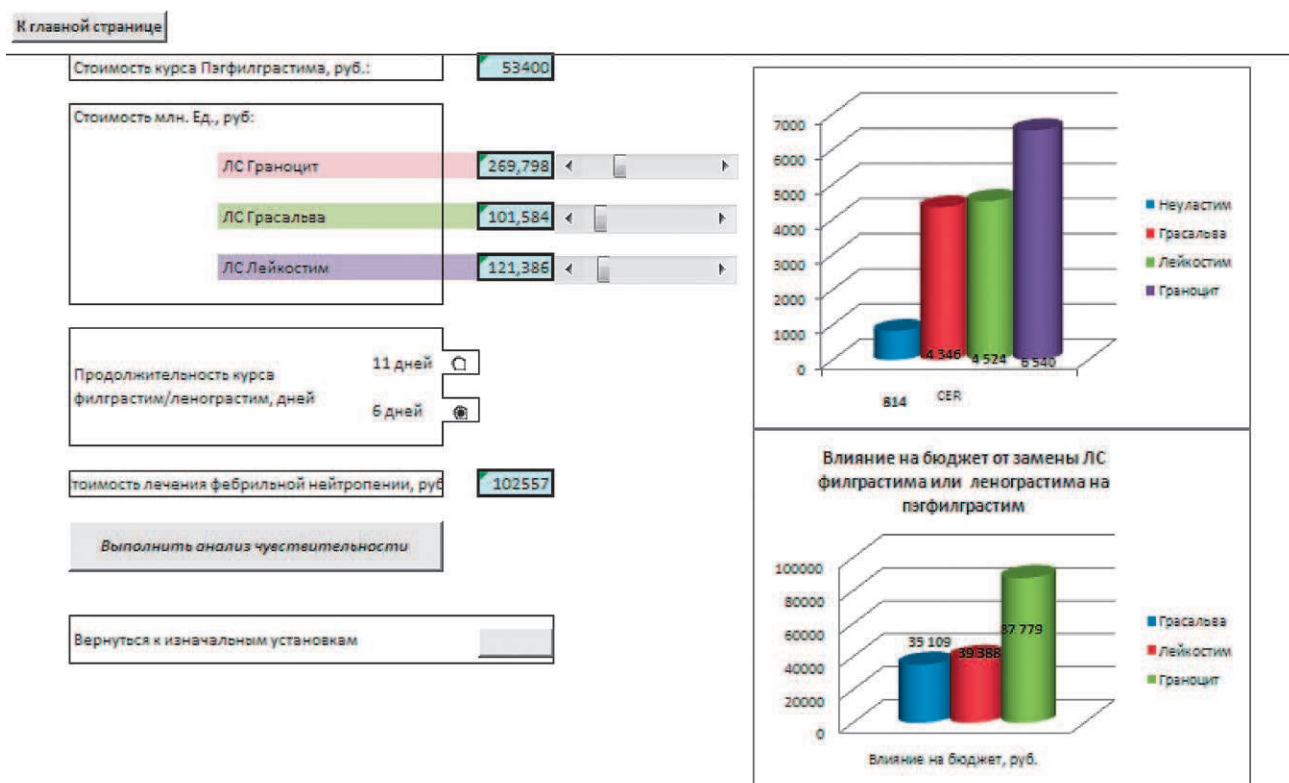


Рисунок 4. Модель. Анализ чувствительности

качестве первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями, прошедших курс химиотерапии, в условиях здравоохранения Российской Федерации.

Фармакоэкономический анализ был осуществлен при помощи построения интерактивной модели, выполненной посредством программного пакета MS Excel с элементами программирования VBA (рис. 1).

Модель позволяет произвести сравнение с позиции фармакоэкономики первичной профилактики фебрильной нейтропении пэгфилграстимом с таковой курсом ЛС филграстима или ленограстима продолжительностью 6 или 11 дней (рис. 2).

Модель включает в себя калькуляторы для расчета стоимости первичной профилактики фебрильной нейтропении рассматриваемыми ЛС и стоимости терапии фебрильной нейтропении, а также элементы для осуществления собственно фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» и анализа влияния на бюджет (рис. 3).

В модель встроены анализ чувствительности для оценки влияния стоимостных опций на результат фармакоэкономического анализа (рис. 4).

В настоящем фармакоэкономическом исследовании рассматривался следующий профиль пациентов: взрослые пациенты с онкологическими заболеваниями, получавшие химиотерапию и имеющие высокий риск развития фебрильной нейтропении (более 20%). Временной горизонт исследования равнялся 1 курсу первичной профилактики фебрильной нейтропении. Принимая во внимание продолжительность временного горизонта не превышающего 1 года, фактор дисконтирования в модели не учитывался [9].

При проведении фармакоэкономического анализа было сделано следующее допущение: расчет затрат на первичную профилактику фебрильной нейтропении не включал в себя коррекцию побочных эффектов в связи со схожими профилями нежелательных явлений для сравниваемых ЛС, а также по причине невысоких затрат, необходимых для их коррекции, в сравнении со стоимостью ЛС для профилактики фебрильной нейтропении. Так, основным

побочным эффектом ЛС гранулоцитарных колониестимулирующих факторов являются боли в костях, которые в редких случаях требуют непродолжительного приема анальгетиков, относящихся к группе нестероидных противовоспалительных ЛС. Так как ЛС колониестимулирующих факторов назначаются при различных онкологических заболеваниях, требующих и различного этиотропного лечения и, как следствие, отличающихся по стоимости лечения, то включение затрат на лечение конкретного онкологического заболевания в модель могло оказать значительное влияние на результаты проводимого ниже анализа «затраты-эффективность». Поэтому в целях создания как можно более гибкой, практичной и универсальной модели было принято решение не включать в структуру затрат модели стоимость лечения самого онкологического заболевания.

Анализ эффективности

Анализ эффективности был осуществлен методом информационного поиска в базе данных Pubmed [1; 7; 8]. При проведении поиска использовались ключевые слова «пэгфилграстим», «филграстим», «ленограстим», «фебрильная нейтропения». В результате информационного поиска по указанным запросам базой данных было предоставлено более 130 исследований. Из указанных работ для включения в фармакоэкономическое исследование нами были выделены три исследования:

- A combined analysis of two, pivotal, randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily filgrastim in patients with stage II–IV breast cancer. Siena S, Piccart MJ, Holmes FA, Glaspy J, Hackett J, Renwick JJ. Oncol Rep. In press [23]
- Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. G. von Minckwitz, S. Kummel, A. du Bois, W. Eiermann, H. Eidtmann, B. Gerber, J. Hilfrich, J. Huober, S. D. Costa, C. Jackisch, S.-T. Grasshoff, S. Vescia, T. Skacel, S. Loibl, K. M. Mehta & M. Kaufmann. Ann Oncol. 2008 Feb;19(2):292-8. Epub 2007 Sep 9. [16]

	Частота развития фебрильной нейтропении (доли пациентов, успешно ответивших на проводимую первичную профилактику фебрильной нейтропении)	
	6-ти дневный курс	11-ти дневный курс
Пэгфилграстим	0,07 (0,93)	0,11 (0,89)
Филграстим / Ленограстим	0,22 (0,78)	0,19 (0,81)
Источник	G. von Minckwitz et al., 2007	Siena S. et al., 2003

Таблица 2. Результаты анализа эффективности

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Форма выпуска	Цена, руб.
Филграстим	Лейкостим	р-р в/в и п/к введения 15 млн МЕ/мл, 1 шт., 1 мл – фл. – уп. конт. пласт. (подд.) – пач. карт.	2 198,11
		р-р в/в и п/к введения 15 млн МЕ/мл, 1 шт., 1 мл – фл. (5) – уп. конт. пласт. (подд.) – пач. карт.	11 701,56
		р-р в/в и п/к введения 30 млн МЕ/мл, 1 шт., 1 мл – фл. – уп. конт. пласт. (подд.) – пач. карт.	3 691,75
		р-р в/в и п/к введения 30 млн МЕ/мл, 1 шт., 1 мл – фл. (5) – уп. конт. пласт. (подд.) – пач. карт.	16 587,81
		р-р в/в и п/к введения 30 млн МЕ/мл, 1 шт., 1.6 мл – фл. – уп. конт. пласт. (подд.) – пач. карт.	4 783,9
		р-р в/в и п/к введения 30 млн МЕ/мл, 1 шт., 1.6 мл – фл. (5) – уп. конт. пласт. (подд.) – пач. карт.	25 435,56
	Грасальва	р-р в/в и п/к введения 30 млн МЕ/мл, 1 мл – шпр. – уп. конт. пласт. (подд.) /с игл. стер. / – пач. карт.	3 782,65
		р-р в/в и п/к введения 48 млн МЕ, 0.8 мл – шпр. – уп. конт. яч. – пач. карт.	4 675
Ленограстим	Граноцит	пор лф д/и 33600000МЕ фл N5x1	39 950

Таблица 3. Цены на лекарственные средства филграстима и ленограстима

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Средняя стоимость 1 млн МЕ действующего вещества, руб.
Филграстим	Лейкостим	123,64
	Грасальва	111,74
Ленограстим	Граноцит	237,80

Таблица 4. Средняя стоимость 1 млн международных единиц действующего вещества лекарственных средств филграстима и ленограстима

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Стоимость курса лекарственного средства, руб.	Ассоциированные с введением лекарственного средства затраты, руб.	Суммарная стоимость
Курс продолжительностью 6 дней				
Филграстим	Лейкостим	0,5 x 6 x 70 x 123,64 = 25 964	400 x 6 = 2 400	28 364
	Грасальва	0,5 x 6 x 70 x 111,74 = 23 465	400 x 6 = 2 400	25 865
Ленограстим	Граноцит	0,64 x 6 x 70 x 237,80 = 63 921	400 x 6 = 2 400	66 231
Курс продолжительностью 11 дней				
Филграстим	Лейкостим	0,5 x 11 x 70 x 123,64 = 47 601	400 x 11 = 4 400	52 001
	Грасальва	0,5 x 11 x 70 x 111,74 = 43 020	400 x 11 = 4 400	47 420
Ленограстим	Граноцит	0,64 x 11 x 70 x 237,80 = 117 188	400 x 11 = 4 400	121 588

Таблица 5. Стоимость курса лекарственных средств филграстима и ленограстима

- Comparative Effectiveness of Filgrastim, Pegfilgrastim, and Sargramostim as Prophylaxis Against Hospitalization for Neutropenic Complications in Patients With Cancer Receiving Chemotherapy. Weycker D, Malin J, Barron R, Edelsberg J, Kartashov A, Oster G. Am J Clin Oncol. 2011 Mar 2. [24]
- Отбор исследований Siena S. et al., 2003 [23] и G. von Minckwitz et al., 2007 [16] для выбора критериев эффективности был основан полученной статистической мощностью и достоверностью

их результатов. Так, анализ G. von Minckwitz et al., 2007 включал в себя более 1000 пациентов, работа Siena S. et al., 2003 основывалась на данных о более чем 200 пациентов. В качестве основного показателя эффективности было принято решение использовать данные о частоте развития фебрильной нейтропении и долях пациентов, успешно ответивших на проводимую первичную профилактику фебрильной нейтропении, при использовании каждого из сравниваемых ЛС. В исследовании von Minckwitz et al., 2007

сравнивалась разовая инъекция ЛС пэгфилграса с 6-дневным курсом ЛС филграса и ленограса. Частота развития фебрильной нейтропении по результатам анализа von Minckwitz et al., 2007 при использовании ЛС пэгфилграса составила 7%, в то время как при применении 6-дневного курса ЛС филграса и ленограса частота развития фебрильной нейтропении равнялась 22%. В комбинированном исследовании Siena S. et al., 2003, сравнивающем разовую инъекцию ЛС пэгфилграса с 11-дневным курсом ЛС филграса были получены следующие данные: при профилактике фебрильной нейтропении ЛС Пэгфилграса частота развития фебрильной нейтропении составила 11%, а при профилактике 11-дневным курсом ЛС филграса – 19%. В обеих работах, Siena S. et al., 2003 и G. von Minckwitz et al., 2007, рассматривались пациенты, страдающие раком молочной железы. Исследование Weysker D. et al., 2011 было ретроспективным, когортным, включало пациентов, прошедших курсы химиотерапии в период 2001-2007 гг., и содержало в себе данные о снижении продолжительности госпитализации на 1,7 дня при профилактике фебрильной нейтропении ЛС пэгфилграса по сравнению с ЛС филграса [54]. На основании результатов работы Weysker D. et al., 2011 в настоящем фармакоэкономическом исследовании считалось, что госпитализация по причине фебрильной нейтропении при профилактике пэгфилграсом длится на 2 дня короче в сравнении с профилактикой филграсом. Результаты анализа эффективности приведены в таблице 2.

Исследования Siena S. et al., 2003 и Samaras P. et al., 2010 сравнивали лишь ЛС пэгфилграса и филграса, поэтому, основываясь на данных исследований Böning H. et al., 2001; Hüttmann A. et al., 2005; Ria R. et al., 2010; Lefrère F. et al., 1999, согласно которым эффективность ленограса и филграса одинакова, было принято допущение считать эффективность филграса и ленограса одинаковой [12-15; 18]. Также, в ходе анализа эффективности было принято допущение, согласно которому эффективность ЛП каждого международного непатентованного названия были одинаковы (эффективность Грасальва и Лейкостима).

Использование в настоящем фармакоэкономическом исследовании двух схем применения ЛС филграса с продолжительностью курса профилактики 6 и 11 дней обосновывалось реальной клинической практикой профилактики фебрильной нейтропении в условиях здравоохранения РФ, при которой преобладает 6-дневная схема профилактики ЛС Филграса, но в то же время в ряде случаев тяжелые пациенты требуют более продолжительного курса профилактики, вплоть до 11-14 дней.

Анализ затрат

При проведении анализа затрат учитывались только прямые затраты [1; 7; 8]. Они включали в себя стоимость курса первичной профилактики фебрильной нейтропении и лечение возникших случаев фебрильной нейтропении. ЛС пэгфилграса, благодаря фармакокинетическим характеристикам, требовало единичного введения на протяжении всего курса первичной профилактики фебрильной нейтропении, которое, соответственно, осуществлялось посредством однократной инъекции одного 6 мг шприц-тюбика пэгфилграса. Оптовая цена одного 6 мг шприц-тюбика пэгфилграса – торговое наименование Неуластим (Хоффманн-Ля Рош, ШЦР) – составила по данным представительства компании-производителя в рознице 53 100 руб. Затраты, ассоциированные с введением ЛС, были оценены в 400 руб. Стоимость курса пэгфилграса (Неуластим) с учетом затрат на введение ЛС составила 53 700 руб.

Расчет стоимости курсов ЛС филграса и ленограса производился путем умножения стоимости единицы действующего вещества на их количество в курсовой дозе. В настоящем исследовании рассматривались следующие торговые наименования указанных международных непатентованных названий: Грасальва (Тева, ИЗР) и Лейкостим (ЗАО «Биокад», РОС) – филграса; Граноцит

34 (Авентис Интерконтиненталь, ФРА) – ленограса. Информация о ценах на ЛС филграса, входящих в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), была взята из реестра предельных отпускных цен производителей с учетом торговой (оптовой) надбавки [6], на ЛС ленограса, как не входящего в список ЖНВЛП – с ресурса www.aptechka.ru по состоянию на 09.2010 [56] за вычетом розничной надбавки (15%). На российском фармацевтическом рынке зарегистрировано 2 формы выпуска ЛС Грасальва, 6 форм выпуска ЛС Лейкостим и одна форма выпуска ЛС Граноцит. Средняя стоимость 1 млн МЕ составила для Лейкостима, Грасальвы и Граноцита соответственно 123,64 руб., 111,74 руб. и 237,80 руб. (табл. 3, 4).

Стоимость курса ЛС филграса и ленограса была рассчитана для курсов продолжительностью 6 и 11 дней, в соответствии с чем требовалось 6 или 11 инъекций (1 инъекция в день) указанных ЛС в суточной дозировке 0,5 млн МЕ на кг веса пациента для ЛС филграса и 0,64 млн МЕ на кг веса пациента для ЛС ленограса. При построении фармакоэкономической модели средний вес пациента был равен 70 кг. Затраты, ассоциированные с введением ЛС филграса и ленограса, составили для 6- и 11-дневного курса 2 400 руб. и 4 400 руб., соответственно. Стоимость курсов ЛС Грасальва, Лейкостим и Граноцит с учетом затрат на введение ЛС составила соответственно для 6- и 11-дневного курса – 25 865 руб., 28 364 руб., 66 231 руб. и 47 420 руб., 52 001 руб., 121 588 руб. (табл. 5).

Следующим этапом анализа затрат был расчет стоимости лечения случая фебрильной нейтропении. В модели рассматривалась группа пациентов с параметрами, предполагающими протекание тяжелой формы фебрильной нейтропении, требующей 8-дневной госпитализации. В связи с отсутствием государственного стандарта оказания медицинской помощи пациентам с фебрильной нейтропенией, расчет стоимости ее лечения был осуществлен на основе принятых в России руководств и рекомендаций [2; 5]. Цены при расчете стоимости лечения фебрильной нейтропении брались из прайс-листов лечебно-профилактических учреждений (клиник Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова), реестра предельных отпускных цен и ресурса www.aptechka.ru по состоянию на 09.2010 [3; 4; 6; 26]. Стоимость лечения фебрильной нейтропении составила 102 297 руб. По результатам анализа эффективности, частота возникновения фебрильной нейтропении у пациентов, прошедших химиотерапию и получавших первичную профилактику фебрильной нейтропении ЛС пэгфилграса, составила по данным двух разных источников 0,07 или 0,11 [16; 23]. Частота фебрильной нейтропении при первичной профилактике ЛС филграса и ленограса была принята одинаковой [12-15; 18], зависела от продолжительности курса профилактики данными ЛС и была равна для 6- и 11-дневного курса соответственно 0,22 и 0,19 [16; 23]. Затраты на лечение фебрильной нейтропении после первичной профилактики ЛС пэгфилграса составили 6 740 руб. или 10 592 руб.¹ (с учетом сокращения пребывания в стационаре на два дня) [24]. В то же время затраты на лечение фебрильной нейтропении для 6-дневного курса первичной профилактики ЛС филграса и ленограса составили 22 503 руб. [16], при 11-дневной продолжительности курса данными же лекарственными средствами – 19 435 руб. [23]. Суммарные затраты на первичную профилактику фебрильной нейтропении лекарственным средством пэгфилграса (Неуластим) составили 60 240 руб. или 64 092 руб. При 6 дневном курсе первичной профилактики фебрильной нейтропении ЛС Грасальва, Лейкостим и Граноцит 34 суммарные затраты соответственно были равны 48 368 руб., 50 687 руб. и 88 734 руб. Для курса первичной профилактики фебрильной нейтропении

¹ Два значения затрат на ЛС Пэгфилграса (Неуластим) соответствуют различной эффективности данного ЛС по данным исследований Minckwitz et al и Siena et al., в предотвращении фебрильной нейтропении и соответственно затрат на ее лечение.

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Стоимость курса лекарственного средства, руб.	Затраты, ассоциированные с введением лекарственного средства, руб.	Затраты на лечение фебрильной нейтропении, руб.	Суммарные затраты, руб.
Пэгфилграстим	Неуластим	53 100	400	6 740 или 10 592	60 240 или 64 092
Курс продолжительностью 6 дней					
Филграстим	Грасальва	23 465	2 400	22 503	48 368
	Лейкостим	25 964	2 400	22 503	50 867
Ленограстим	Граноцит 34	63 921	2 400	22 503	88 734
Курс продолжительностью 11 дней					
Филграстим	Грасальва	43 020	4 400	19 435	66 855
	Лейкостим	47 601	4 400	19 435	71 436
Ленограстим	Граноцит 34	117 188	4 400	19 435	141 023

Таблица 6. Результаты анализа затрат

Экономический эффект от использования пэгфилграстима для первичной профилактики фебрильной нейтропении по сравнению с:	
Курс продолжительностью 6 дней	
Грасальвой	48 368 – 60 240 = -11 872 руб.
Лейкостимом	50 867 – 60 240 = -9 393 руб.
Граноцитом	88 734 – 60 240 = 28 494 руб.
Курс продолжительностью 11 дней	
Грасальвой	66 855 – 64 092 = 2 763 руб.
Лейкостимом	71 436 – 64 092 = 7 344 руб.
Граноцитом	141 023 – 64 092 = 76 931 руб.

Таблица 7. Результаты анализа влияния на бюджет

указанными средствами продолжительностью 11 дней суммарные затраты соответственно составили 66 855 руб., 71 436 руб. и 141 023 руб. (табл. 6).

Анализ «влияния на бюджет»

В соответствии с целью описываемого исследования, заключающейся в сравнении пролонгированного ЛС гранулоцитарного колониестимулирующего фактора с непродолжительными ЛС в качестве первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями, прошедших курс химиотерапии, результат анализа влияния на бюджет был представлен в виде разности экономических эффектов (суммарных затрат) применения ЛС пэгфилграстима и ЛС филграстима или ленограстима [1; 7; 8]. Таким образом эффект влияния на бюджет от применения пэгфилграстима (Неуластима) по сравнению с 6-дневным курсом ЛС филграстима и ленограстима, соответственно, требовал дополнительных средств в размере 11 872 руб. (по сравнению с Грасальвой), 9 393 руб. (по сравнению с Лейкостимом) и предоставлял экономию в размере 28 494 руб. (по сравнению с Граноцитом 34) на одного пациента. При сравнении использования пэгфилграстима (Неуластима) с 11-дневным курсом ЛС филграстима и ленограстима пэгфилграстим предоставлял экономию средств в расчете на одного пациента 2 763 руб. (по сравнению с Грасальвой), 7 344 руб. (по сравнению с Лейкостимом), а в сравнении с ЛС Ленограстима (Граноцитом 34) предоставлял экономию средств в размере 76 931 руб. (табл. 7, рис. 5, 6).

Таким образом результаты анализа влияния на бюджет показали, что первичная профилактика фебрильной нейтропении ЛС пэгфилграстим (Неуластим) обладает преимуществом над ЛС филграстима (Грасальва, Лейкостим) и ЛС ленограстима (Граноцит 34) при их 11-дневном курсе: Неуластим предоставляет экономию средств в размере 2 763 руб. на пациента (по сравнению с Грасальвой), 7 344 руб. на пациента (по сравнению с Лейкостимом), а в сравнении с ЛС ленограстима предоставляет экономию средств в размере 76 931 руб. на пациента. Также пэгфилграстим предоставляет экономию средств перед 6-дневным курсом ленограстима (Граноцит 34) в размере 28 494 руб. и требует допол-

нительных затрат в сравнении с применением ЛС филграстима (соответственно 11 872 руб. и 9 393 руб. при 6-дневном курсе Грасальвы и Лейкостима).

Анализ «затраты-эффективность»

Анализ «затраты-эффективность» ставит перед собой задачу комплексной оценки медицинской технологии с целью определения наиболее эффективного расходования ограниченных ресурсов системы здравоохранения [1; 7; 8]. В данном исследовании нами оценивался показатель «затраты-эффективность» ЛС для первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями, прошедших курс химиотерапии. В качестве показателя эффективности использовался показатель стоимости предотвращения фебрильной нейтропении у 1% пациентов. В соответствии с результатами анализа эффективности временной горизонт исследования был равен продолжительности профилактики фебрильной нейтропении после первого курса химиотерапии, а эффективность ленограстима считалась равной эффективности филграстима. Коэффициенты «затраты-эффективность» для исследуемых технологий профилактики составили для Неуластима 648 (720), для Грасальвы, Лейкостима и Граноцита 34 при продолжительности курса профилактики 6 дней соответственно 620, 648 и 1138, а при продолжительности курса 11 дней – 825, 882 и 1741 (табл. 8, рис. 7, 8). Рассчитанный коэффициент «затраты-эффективность» оказался наименьшим для технологии первичной профилактики фебрильной нейтропении ЛС Пэгфилграстим в сравнении со всеми альтернативами, за исключением показателя «затраты-эффективность» 6-дневного курса ЛС Грасальва, который был ниже такового для Неуластима (620 против 648). Учитывая данный факт, а также результаты анализа влияния на бюджет, был проведен инкрементальный анализ «затраты-эффективность» ЛС пэгфилграстим в сравнении с лекарственными средствами филграстима (Грасальва, Лейкостим) при их 6-дневном курсе, который определял стоимость дополнительной единицы эффективности (дополнительного предотвращения фебрильной нейтропении у 1% пациентов) на более эффективной медицинской технологии – ЛС пэгфилгра-

Влияние на бюджет от замены ЛС филграстима или ленограстима на пэгфилграстим

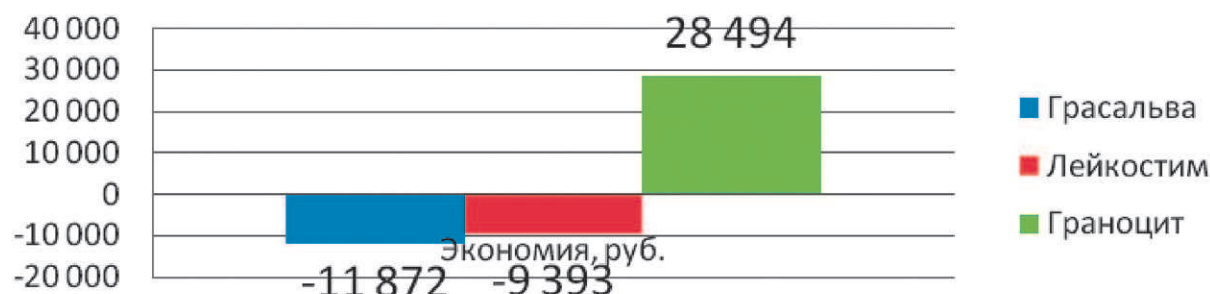


Рисунок 5. Результаты анализа влияния на бюджет при продолжительности курса филграстима/ленограстима 6 дней

Влияние на бюджет от замены ЛС филграстима или ленограстима на пэгфилграстим



Рисунок 6. Результаты анализа влияния на бюджет при продолжительности курса филграстима/ленограстима 11 дней

стим (Неуластим). Инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» составил для 6-дневного курса ЛС Грасальва и Лейкостим в сравнении с Неуластимом соответственно 792 и 625. ICER(в сравнении с Грасальвой) = $(60\,240 - 48\,368)/(93-78) = 792$ ICER(в сравнении с Лейкостимом) = $(60\,240 - 50\,867)/(93-78) = 625$

Выводы

Результаты анализа затрат продемонстрировали, что стоимость курса первичной профилактики фебрильной нейтропении ЛС пэгфилграстим (Неуластим) у пациентов с онкологическими заболеваниями, прошедших курс химиотерапии, требует больших затрат (53 100 руб.) в сравнении с ЛС филграстима – Грасальвой (23 465 руб. и 43 020 руб. соответственно для 6- и 11-дневного курса) и Лейкостимом (25 964 руб. и 47 601 руб. соответственно для 6- и 11-дневного курса). В то же время стоимость курса первичной профилактики фебрильной нейтропении ЛС пэгфилграстима оказалась ниже таковой для ЛС ленограстима – Грасальвы (63 921 руб. и 117 188 руб. соответственно для 6- и 11-дневного курса). Также использование ЛС пэгфилграстим (Неуластим), благодаря меньшему количеству необходимых инъекций (одна инъекция против 6 или 11 у лекарственных средств филграстима и ленограстима) позволяет снизить затраты, ассоциированные с введением ЛС (400 руб. для пэгфилграстима против 2 400 руб. и 4 400 руб. соответственно для 6- и 11-дневного курса филграстима и ленограстима). Назначение пэгфилграстима (6 740 руб. или 10 592 руб.) существенно сокращает затраты на лечение фебрильной нейтропении по причине большей эффективности профилактики в сравнении с ЛС филграстим и ленограстим (15 766 руб. и 8 845

руб. соответственно для 6- и 11-дневного курса). Вследствие значительной стоимости профилактики и лечения случая фебрильной нейтропении ЛС ленограстим (Граноцит 34) – 88 734 руб. и 141 023 руб. для 6- и 11-дневного курса, – суммарные затраты на первичную профилактику фебрильной нейтропении пэгфилграстимом (60 240 руб. или 64 092 руб.) оказались меньше таковых для профилактики ЛС ленограстим. В то же время затраты на курсы профилактики фебрильной нейтропении ЛС филграстима продолжительностью 6 дней оказались ниже (48 368 руб. и 50 867 руб. соответственно для Грасальвы и Лейкостима) таковых для ЛС пэгфилграстим (60 240 руб.). Затраты на первичную профилактику фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями, прошедших курс химиотерапии, 11-дневным курсом ЛС филграстима оказались выше (66 855 руб. и 71 436 руб. соответственно для Грасальвы и Лейкостима) таковых для пэгфилграстима (64 092 руб.).

Проведенный анализ «влияния на бюджет» продемонстрировал, что первичная профилактика фебрильной нейтропении ЛС пэгфилграстим (Неуластим) обладает преимуществом над ЛС филграстима (Грасальва, Лейкостим) и ЛС ленограстим (Граноцит 34), предоставляя экономию средств перед 11-дневными курсами (2 763 руб. на пациента в сравнении с Грасальвой, 7 344 руб. – в сравнении с Лейкостимом и 76 931 руб. – в сравнении с Граноцитом 34). В сравнении с 6-дневным курсом ленограстима (Граноцита 34) пэгфилграстим (Неуластим) также позволяет сэкономить средства бюджета в размере 28 494 руб., но требует дополнительных затрат в сравнении с применением ЛС филграстима при их

Медицинская технология первичной профилактики фебрильной нейтропении	Коэффициент «затраты- эффективность»	Расчет
Неуластим	648 (720)	$60\,240 / 93 = 648$ $64\,092 / 89 = 720$
Курс продолжительностью 6 дней		
Грасальва	620	$48\,368 / 78 = 620$
Лейкостим	652	$50\,867 / 78 = 652$
Граноцит 34	1 138	$88\,734 / 78 = 1\,138$
Курс продолжительностью 11 дней		
Грасальва	825	$66\,855 / 81 = 825$
Лейкостим	882	$71\,436 / 81 = 882$
Граноцит 34	1 741	$141\,023 / 81 = 1\,741$

Таблица 8. Результаты анализа «затраты-эффективность»

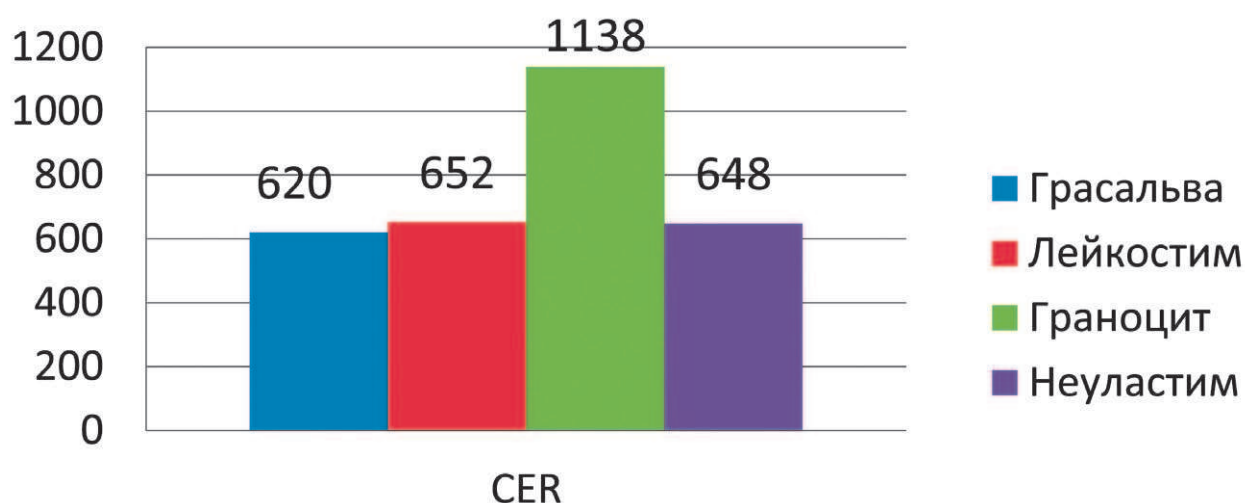


Рисунок 7. Коэффициенты «затраты-эффективность» при продолжительности курса лекарственными средствами филграстима/леногростима 6 дней

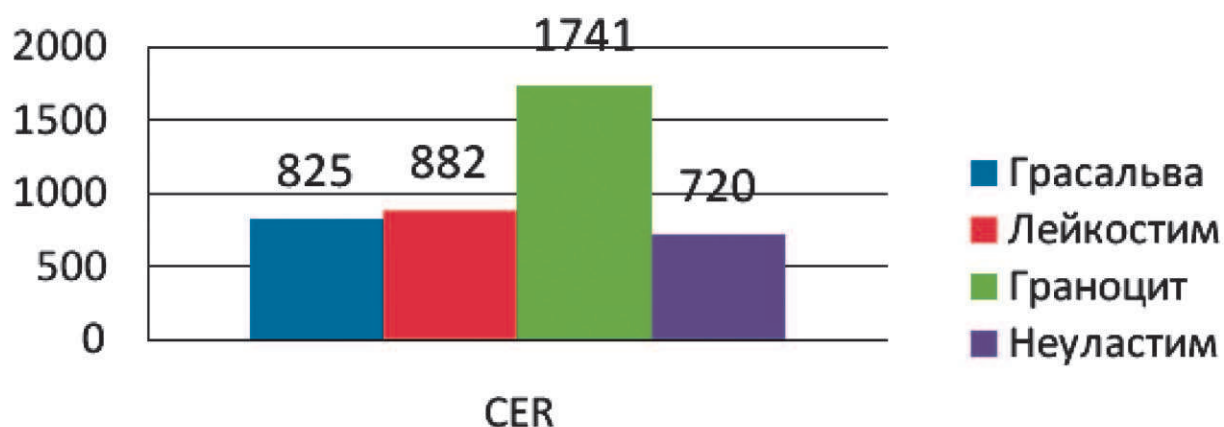


Рисунок 8. Коэффициенты «затраты-эффективность» при продолжительности курса лекарственными средствами филграстима/леногростима 11 дней

6-дневном курсе (соответственно 11 872 руб. и 9 393 руб. в сравнении с Грасальвой и Лейкостимом).

Результаты проведенного анализа «затраты-эффективность» и инкрементального анализа «затраты-эффективность» позволили рассчитать соответствующие коэффициенты для сравниваемых медицинских технологий. Так, коэффициент «затраты-эффективность», выражаемый в виде стоимости предотвращения фебрильной нейтропении у 1% пациентов, оказался ниже для пэгфилграстима (Неуластима) (648 или 720) в сравнении с таковым для ЛС ленограстим (Граноцит 34) и филграстим (Лейкостим), назначаемых в виде курсов продолжительностью 6 и 11 дней –

1 134 и 1 734 и 652 и 882, соответственно. В сравнении с 11-дневным курсом ЛС филграстим (Грасальва) пэгфилграстим также демонстрировал преимущество с позиции анализа «затраты-эффективность» – коэффициент «затраты-эффективность» для Неуластима был равен 720, а для Грасальвы – 825. В сравнении с 6-дневными курсом первичной профилактики фебрильной нейтропении ЛС филграстим (Грасальва) коэффициент «затраты-эффективность» пэгфилграстима оказался больше – 648 для пэгфилграстима против 620 для Грасальвы.

Инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» составил для 6-дневного курса ЛС Грасальва и Лейкостим в сравне-

нии с Неуластимом 792 и 625, соответственно, что означает, что стоимость предотвращения фебрильной нейтропении у дополнительного 1% пациентов при ее профилактике ЛС пэгфилграстим не превышает 1000 руб., в то время как при профилактике фебрильной нейтропении ЛС филграстим для достижения указанного дополнительного эффекта (избежание случая нейтропении у дополнительного 1% пациентов) необходимо будет затратить стоимость полного курса этого ЛС. Таким образом профилактику фебрильной нейтропении ЛС пэгфилграстимом можно считать доминантной.

Заключение

Первичная профилактика фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями, прошедших курс химиотерапии, лекарственным средством (ЛС) пэгфилграстим (Неуластим) является строго предпочтительной по сравнению с профилактикой ЛС ленограстим (Граноцит 34) и филграстим (Лейкостим, Гра-сальва) с точки зрения анализа «затраты-эффективность» и доминантной в сравнении с ЛС ленограстим (Граноцит 34) с позиции анализа «влияния на бюджет» при 6-дневной продолжительности курсов.

Литература

- Куликов А. Ю. Теоретические основы фармакоэкономического и фармакоэпидемиологического анализа в системе обеспечения необходимыми лекарственными средствами отдельных категорий населения Российской Федерации // Сборник научных трудов «Разработка, исследование, маркетинг новой фармацевтической продукции», выпуск 63, Пятигорск. — 2008. — С. 605-606.
- Монография «Программное лечение лейкозов» под редакцией В. Г. Савченко. Москва: Русская книга, 2008. — С. 400-455.
- Прайс-лист диагностических лабораторий Инвитро (www.invitro.ru)
- Прайс-лист клиник Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И. М. Сеченова (www.mma.ru)
- Орлова Р. В., Чубенко В. А. Фебрильная нейтропения. Инфекционно-токсический шок // Практическая онкология. — 2006. — Т. 7, №2 — С. 69-76.
- Реестр предельных отпускных цен производителей (www.regmed.ru)
- Ягудина Р. И. Куликов А. Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования // Новая аптека. — №9 — 2007. С. 73-78.
- Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Поливанов В. А. От «Трехмерной» модели (Эффективность, качество, безопасность лекарственных средств) к «Четырехмерной» — необходимость фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии // Материалы совещания, Всероссийское совещание по вопросам государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий. — 2005. — С. 212-214.
- Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Серпик В. Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. — №4 — 2009. С. 10-13.
- Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, et al., Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1205-1211.
- Caggiano V, Stolshek B, Delgado D, Carter W. First and all cycle febrile neutropenia hospitalizations (FNH) and costs in intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma (IGL) patients on standard-dose CHOP therapy. *Blood.* 2001;98:431A. Abstract 1810.
- Comparison between filgrastim and lenograstim plus chemotherapy for mobilization of PBPCs. Ria R, Gasparre T, Mangialardi G, Bruno A, Iodice G, Vacca A, Dammacco F. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Feb;45(2):277-81. Epub 2009 Jul 6.
- Comparison of lenograstim and filgrastim: effects on blood cell recovery after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. Hüttmann A, Schirsafi K, Seeber S, Bojko P. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005 Mar;131(3):152-6. Epub 2004 Dec 3.
- Comparison of lenograstim vs filgrastim administration following chemotherapy for peripheral blood stem cell (PBSC) collection: a retrospective study of 126 patients. Lefrère F, Bernard M, Audat F, Cavazzana-Calvo M, Belanger C, Hermine O, Arnulf B, Buzyn A, Varet B. *Leuk Lymphoma.* 1999 Nov;35(5-6):501-5.
- Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al., Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1991;325:164-170.
- G. von Minckwitz, S. Kußmehl, A. du Bois, W. Eiermann, H. Eidtmann, B. Gerber, J. Hilfrich, J. Huober, S. D. Costa, C. Jackisch, S.-T. Grasshoff, S. Vescia, T. Skacel, S. Loibl, K. M. Mehta & M. Kaufmann. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol.* 2008 Feb;19(2):292-8. Epub 2007 Sep 9.
- George S, Yunus F, Yang B-B, Hackett J, Neumann T, Liang B. Pharmacokinetic profiles of fixed dose single pegfilgrastim administration in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 2001;98:27B. Abstract 3700
- Glycosylated vs non-glycosylated granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)—results of a prospective randomised monocentre study. Bönig H, Silbermann S, Weller S, Kirschke R, Körholz D, Janssen G, Göbel U, Nürnberger W. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Aug;28(3):259-64.
- Lyman GH, Kuderer N, Greene J, Balducci L. The economics of febrile neutropenia: implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer.* 1998;34:1857-1864.
- Lyman GH, Kuderer NM, Agboola O, Crawford J, Dale DC. The epidemiology and economics of neutropenia in hospitalized cancer patients: data from the University HealthSystem Consortium. *Blood.* 2001;98:432A. Abstract 1813
- Morrison VA, Picozzi V, Scott S, et al., The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymphoma.* 2001;2:47-56
- Piccart MJ, Biganzoli L, Di Leo A. The impact of chemotherapy dose density and dose intensity on breast cancer outcome. *Eur J Cancer.* 2000;36(suppl 1):S4-S10
- Siena S, Piccart MJ, Holmes FA, Glaspy J, Hackett J, Renwick JJ. A combined analysis of two, pivotal, randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily filgrastim in patients with stage II–IV breast cancer. *Oncol Rep.* In press
- Weycker D, Malin J, Barron R, Edelsberg J, Kartashov A, Oster G. Comparative Effectiveness of Filgrastim, Pegfilgrastim, and Sargramostim as Prophylaxis Against Hospitalization for Neutropenic Complications in Patients With Cancer Receiving Chemotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2011 Mar 2.
- www.aptechka.ru
- www.regmed.ru

PHARMACOECONOMIC STUDY OF PRIMARY PREVENTION OF FEBRILE NEUTROPENIA IN CANCER PATIENTS WITH PEGFILGRASTIM (NEULASTIM)

Serpik V. G., Kulikov A. Yu., Yagudina R. I.

Laboratory of pharmacoeconomic researches, First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow

Summary: Febrile neutropenia, as a complication of chemotherapy in cancer patients, is a serious problem and can lead to inefficiency as the primary treatment because of lower doses of chemotherapy or delay the introduction, as well as directly a risk factor for death in patients. From an economic point of view febrile neutropenia is accompanied by considerable costs for her treatment. The pharmacoeconomic study of primary prevention of febrile neutropenia in cancer patients with colony-stimulating factors drugs presented in the Russian pharmaceutical market was conducted. The study found that primary prevention of febrile neutropenia in patients with cancer who have undergone chemotherapy with pegfilgrastim (Neulastim) is strictly preferable to the prevention of febrile neuropenia with lenograstim (Granocyte 34) and filgrastim (Leykostim, Grasalva) from the position of cost-effectiveness analysis and dominated in comparison with the lenograstim (Granocyte 34) from budget impact analysis perspective in terms of 6 day length course.

Key words: febrile neutropenia, pegfilgrastim, lenograstim, filgrastim, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis