

Четыре стратегии лечения анемий у онкологических больных в России

Ю. Б. Белоусов¹, В. В. Омеляновский¹, Д. Ю. Белоусов²

¹ — Кафедра клинической фармакологии с курсом фармакокинетики ФУВ РГМУ, г. Москва

² — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Введение

Доказано, что развитие анемии и, как следствие — гипоксии провоцирует усиление опухолевого ангиогенеза и стимулирует рост опухоли. Фактор наличия у пациента анемии снижает вероятность достижения эффекта лучевой терапии более чем в 2 раза [8], а вероятность достижения эффекта химиотерапии более чем в 1,5 раза [20]. Анемия существенно увеличивает риск смерти у онкологических пациентов [9].

Развитие анемии значительно ухудшает качество жизни онкологических больных, вызывая слабость, снижение физической и психической активности. Большинство онкологических больных признают слабость своей основной жалобой. Слабость приводит к снижению работоспособности, ежемесячные потери дней работоспособности составляют 2,5-4,2 рабочих дня [6]. Наличие у пациента анемии увеличивает общие расходы на лечение онкологических пациентов в 1,6 раза, количество дней, проведённых в стационаре — более чем в два раза, число лекарственных назначений — на 34% [14].

Гемотрансфузия, или переливание эритроцитарной массы — наиболее широко распространённый в нашей стране метод коррекции анемии. Известно, что гемотрансфузия незаменима при угрожающих жизни состояниях (острой кровопотере, глубокой анемии), однако она даёт краткосрочный эффект и не обеспечивает длительной коррекции уровня гемоглобина [18].

Частое проведение гемотрансфузий существенно увеличивает риск возникновения побочных реакций (некорректные переливания компонентов крови, острые и отсроченные трансфузионные реакции, вирусные инфекции и т.д.). Так, по данным *Williamson et al.* частота побочных эффектов при проведении гемотрансфузий составляет 6% [23].

Вместе с тем, в РФ существует нехватка донорской крови [2, 3]. В таких условиях альтернативной стратегией лечения в большинстве случаев может быть применение более доступных эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП).

В настоящее время в Российской Федерации официально зарегистрированы и доступны для клинического использования следующие препараты класса ЭСП: рекомбинантный человеческий эритропоэтин α и β (рчЭПО) и следующего поколения — дарбэпоэтин. В группе рчЭПО зарегистрированы оригинальные эритропоэтины и их биофармацевтические аналоги (биоаналоги): эритропоэтин- α (Эпрекс, Эпокрин, Эпокомб и др.) и эритропоэтин- β (Рекормон, Веро-эпоэтин, Эпостим, Эритростим и другие).

Однако, биофармацевтические аналоги, вследствие большого размера молекулы и невозможности точного воспроизводства технологии, не являются точной копией оригинального биофармацевтического препарата (биопрепарата), а поэтому имеют значительные отличия в плане структуры, иммуногенности, биологической активности и эффективности, и даже могут содержать бактериальные эндотоксины. Вследствие наличия высокой вероятности развития у пациента аутоиммунных реакций, перевод пациента с одного биопрепарата на другой представляет серьёзный риск для пациента [1]. Поэтому для сравнительного анализа нами были выбраны три оригинальных ЭСП (Эпрекс, Рекормон и Аранесп) с доказанной клинической эффективностью и безопасностью.

Эпрекс (компания Янссен-Силаг) рекомбинантный человеческий **эритропоэтин- α** , очищенный гликопротеин, стимулирующий эритропоэз. Эпрекс воздействует на митоз и дифференцировку клеток-предшественников. По биологическим свойствам он не отличается от нативного человеческого эритропоэтина. Период полувыведения Эпрекса при внутривенном введении составляет 5-6 часов, при подкожном — 24 часа, достигая своего максимума через 12-18 часов.

Начальная доза Эпрекса составляет 150 Ед./кг 3 раза в неделю подкожно. Если после 4 недель лечения имеет место повышение уровня гемоглобина на 1 г/дл, то на протяжении последующих 4 недель дозу препарата следует увеличить до 300 Ед./кг 3 раза в неделю. Если после 4 недель терапии уровень гемоглобина повышается менее чем на 1 г/дл, лечение следует прекратить ввиду отсутствия эффекта.

В поддерживающую фазу лечения Эпрексом следует придерживаться следующих рекомендаций. Если уровень гемоглобина повышается более чем на 2 г/дл в течение месяца, дозу препарата необходимо уменьшить на 25 %, а при превышении уровня 14 г/дл следует приостановить лечение до снижения содержания гемоглобина ниже 12 г/дл и затем продолжить введение Эпрекса в дозе на 25 % ниже первоначальной. Для повышения эффективности терапии Эпрексом необходимо оценить запасы железа в плазме перед началом лечения. Для всех больных, у которых уровень ферритина в плазме составляет менее 100 нг/мл, рекомендуется заместительное пероральное назначение железа из расчёта 200-300 мг/сут.

Противопоказаниями к назначению Эпрекса являются: неконтролируемая артериальная гипертензия, выраженные нарушения в системе свертывания крови, острая инфекция, значительные функциональные нарушения печени, гемоглобинопатии.

Критериями эффективности терапии Эпрексом считаются, в первую очередь, улучшение показателей качества жизни больных, повышение уровней гемоглобина и гематокрита, уменьшение потребности в гемотрансфузиях, а также увеличение эффективности проводимого лечения и показателей общей выживаемости.

Рекормон (компания Ф. Хоффманн-Ля Рош) — рекомбинантный **эритропоэтин-β**, идентичный человеческому, обеспечивающий гибкий и экономичный метод эффективного лечения анемии в сочетании с высоким профилем безопасности и отличной переносимостью. Благодаря использованию Рекормона значительно сокращается необходимость в проведении гемотрансфузий, которые на сегодняшний день являются наиболее распространённым методом коррекции анемии. Так, согласно многочисленным исследованиям, использование Рекормона позволяет восстанавливать нормальный уровень гемоглобина и исключать необходимость в заместительных гемотрансфузиях у онкологических больных, страдающих анемией. При этом наблюдается значительное улучшение качества жизни этих больных; значительно снижается риск заражения вирусными инфекционными заболеваниями, такими как ВИЧ и гепатит С, который существует при коррекции анемии с помощью гемотрансфузий.

Рекормон позволяет соблюдать дозовый режим химио — и радиотерапии, что способствует повышению эффективности терапии, а удобное устройство для введения и индикации препарата (шприц-ручка) позволяет индивидуализировать лечение и значительно улучшить качество жизни пациентов.

Аранесп (компания Амджен) — **дарбэпоэтин-α** в отличие от эритропоэтинов α и β химически отличается от природного эритропоэтина и содержит дополнительные гликозилированные участки. Молекула эритропоэтина имеет четыре сайта гликозили-

рования, к которым могут прикрепляться углеводные нити, содержащие на своих окончаниях остатки сиаловой кислоты. Число остатков сиаловой кислоты на одну молекулу эритропоэтина в физиологических условиях колеблется от 4 до 14. Разная степень гликолизации и, соответственно, наличие разного числа остатков сиаловой кислоты в составе молекулы, обеспечивает наличие различных изоформ эритропоэтина, которые различаются длительностью периода полужизни и степенью сродства к рецептору. При создании молекулы дарбэпоэтина руководствовались гипотезой, что модификация молекулы в виде увеличения числа остатков сиаловых кислот и степени гликолизации приведёт к достижению оптимального соотношения между активностью и периодом полужизни, что позволит назначать его с увеличенными интервалами между введениями. Молекула дарбэпоэтина, так же как и молекула эритропоэтина, состоит из 165 аминокислот, однако в позициях 30 и 88 (вне участков связывания с рецептором) аминокислоты были заменены на аспарагин. Это обеспечило дополнительные сайты для гликолизации, а число остатков сиаловой кислоты увеличилось до 22. Снижение сродства к рецепторам с лихвой покрывается более длительным периодом воздействия на них, что подтверждает наличие оптимального баланса между степенью сродства к рецептору и периода циркуляции. Исследования подтвердили более высокую активность Аранеспа *in vivo*. В работе *Claspy J. с соавт.* (2003 г.) [10] изучалась фармакокинетика дарбэпоэтина у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, при подкожном введении. Период полужизни в сыворотке для Аранеспа п/к составил 73,7 часа, что примерно в три раза дольше, чем период полужизни при п/к введении эритропоэтинов (24 часа для эритропоэтина-α и 13-28 часов для эритропоэтина-β). Эти данные были подтверждены и в других исследованиях: пик сывороточной концентрации после п/к введения Аранеспа онкологическим больным, получающим химиотерапию, отмечен через 94,5 часов [15]. Была также показана эквивалентность доз Аранеспа при подкожном и внутривенном введении, что отличает его от эритропоэтинов, требующих больших доз при внутривенном введении по сравнению с подкожным.

Для подтверждения возможности более редкого дозирования проводили сравнительные исследования различных схем введения Аранеспа (1 раз в неделю, 1 раз в две недели, 1 раз в три недели и 1 раз в 4 недели). Равная эффективность Аранеспа 1р/нед и 1р/3нед (высший уровень доказательности по данным EORTC) послужила основанием для официальной регистрации обоих режимов. Существуют прямые сравнительные исследования разных режимов рчЭПО против более редкого введения Аранеспа. Например, прямые сравнительные исследования, показавшие, что эффективность Аранеспа

в фиксированной дозе 200 мкг 1 раз в 2 недели не уступает эффективности рчЭПО в дозе 40.000МЕ 1 раз в неделю [11]. Эти же режимы сравнивались и в работе *Schwartzberg с соавт.* [19].

Программа клинического исследования дарбэпоэтина- α у онкологических больных, получающих химиотерапию, включала 8 базовых исследований. Всего в них было включено 1615 онкологических больных с анемией, из них 1512 больных получали химиотерапию, а 103 больных — не получали. Из числа исследуемых больных получили Аранесп 1139 пациентов, 391 — плацебо и 85 — рчЭПО. Результаты исследований подтвердили высокий гемопоэтический ответ (74-85 %) при двух утвержденных режимах (как 1р/нед, так и 1р/3нед).

В клиническом исследовании III фазы было проведено изучение эффективности назначения дарбэпоэтина- α 1 раз в неделю у больных раком легкого, получавших платиносодержащие режимы химиотерапии. 314 больных были рандомизированы в группы, получавшие дарбэпоэтина- α (2,25 мкг/кг с повышением дозы, при необходимости, до 4,5 мкг/кг) 1 раз в неделю в течение 12 нед или плацебо. Среди 156 больных, получавших дарбэпоэтин, увеличение дозы до 4,5 мкг/кг из-за недостаточного повышения Hb (<1 г/дл) потребовалось у 67 пациентов (42 %).

Гематологический ответ (определяемый как повышение уровня Hb ≥ 2 г/дл по сравнению с исходным или до ≥ 12 г/дл при отсутствии гемотрансфузий в предыдущие 4 нед) наблюдался у 66 % больных, получавших дарбэпоэтин- α , и у 24 % больных, получавших плацебо. Кроме того, при применении дарбэпоэтина- α по сравнению с плацебо больные реже нуждались в гемотрансфузиях в период с 5-й недели до конца исследования (27 и 52 % соответственно). *Hedenus и соавт.* также изучили эффективность и безопасность дарбэпоэтина- α в исследовании III фазы у 344 больных с лимфопролиферативными заболеваниями [16, 17]. Как и в ранее описанном исследовании, больные были рандомизированы в группы, получавшие дарбэпоэтин- α (2,25 мкг/кг с увеличением дозы, при необходимости, до 4,5 мкг/кг) 1 раз в неделю в течение 12 нед или плацебо. Увеличение уровня Hb (≥ 2 г/дл по сравнению с исходным при отсутствии гемотрансфузий в предыдущие 4 нед) наблюдалось у 60 % больных, получавших дарбэпоэтин- α , и у 18 % больных, получавших плацебо. Доля больных, нуждавшихся в гемотрансфузиях в период с 5-й по 12-ю нед, при применении дарбэпоэтина- α и плацебо составила 31 и 48 % соответственно.

Однако наличие данных о клинической эффективности ЭСП не позволяет судить об экономических преимуществах четырёх стратегий лечения: гемотрансфузии, Эпрекса, Рекормона и Аранеспа.

К настоящему времени опубликовано лишь одно российское исследование экономической эффективности коррекции анемии у онкологических

больных с применением как традиционного подхода — гемотрансфузии, так и современного подхода — терапией ЭСП [2, 3].

Поэтому **целью данного исследования** являлось проведение фармакоэкономического анализа четырёх лечебных стратегий при анемии у онкологических больных.

Задачи исследования:

- изучить современные подходы к терапии анемии у онкологических больных;
- оценить эффективность современных схем фармакотерапии анемии на основании опубликованных данных о клинических исследованиях этих схем;
- рассчитать стоимость основной фармакотерапии анемии у онкологических больных (сравнительную стоимость сопоставимых доз лекарственных средств и стоимость их введения) для наиболее изученных препаратов (Эпрекс, Рекормон, Аранесп) и сравнить с переливанием эритроцитарной массы;
- рассчитать разницу затрат на данные виды фармакотерапии.

Методология

В данном клинико-экономическом анализе максимально объективно учтены все возможные затраты на лечение, а дизайн исследования совмещал в себе как доказательные данные, так и модельные расчёты.

Методика анализа эффективности. Нами был проведён поиск информации о рандомизированных клинических исследованиях, сравнивающих эффективность лечения анемии Эпрексом, Рекормоном и Аранеспом, по следующим поисковым системам: база данных Центральной научной медицинской библиотеки, Medline, PubMed, Cochrane Library, Yandex, Aport. Для поиска были использованы следующие ключевые слова:

erythropoetin, darbepoetin, cancer, erythropoietic proteins, anaemia, treatment guidelines, анемия, эритропоэтин (α , β), дарбэпоэтин, онкология.

Исходные данные об эффективности гемотрансфузии и терапии ЭСП были взяты из достоверных и доказательных источников [24]. Основным критерий эффективности — это достижение порогового уровня гемоглобина значения 12-13 г/дл. В большинстве случаев зарубежные авторы отмечают отсутствие статистически значимого различия в эффективности сравниваемых ЭСП, отмечая лишь незначительные различия в уровне гемоглобина. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что разница в уровне гемоглобина у пациентов, получавших ЭСП, является незначительной и статистически недостоверной (*табл. 1*) [24]. Таким образом, было сделано

Сравнительный уровень достигнутого Нб, г/дл

Группы пациентов	Дарбэпоэтин-α	Эритропоэтин-β	Эритропоэтин-α
Пациенты, получавшие только ЭСП	11,30	11,30	11,30
Пациенты, получавшие ЭСП и гемотрансфузии	10,30	10,30	10,30
Разница:	1	1	1

допущение, что эффективность, сравниваемых ЭСП для дальнейшего фармакоэкономического анализа была равная.

Методика анализа затрат. В данном исследовании были оценены прямые и непрямые затраты на курс лечения Эпрексом, Рекормоном и Аранеспом (продолжительность курса лечения 16 недель) и затраты на трансфузии эритроцитарной массы онкологическими пациентам с анемией.

К прямым медицинским затратам были отнесены следующие затраты:

- пребывание пациентов в стационаре (стоимость койко-дня, гематологическое отделение);
- базовая фармакотерапия (одним из сравниваемых ЭСП);
- трансфузии эритроцитарной массы;
- общий, биохимический анализ крови, терапевтический лекарственный мониторинг;
- консультации онколога;
- потерю рабочего времени в связи с временной нетрудоспособностью самого пациента, по причине пребывания в стационаре для гемотрансфузии или введения ЭСП.

Анализ затрат на ЭСП осуществляли на основе зарегистрированных цен в списке дополнительно государственного обеспечения (ДЛО) [4]. Так как препарат Аранесп (фирма Амджен, США) пока не вошёл в ДЛО, то мы воспользовались официальной информацией, предоставленной компанией-производителем — референтной стоимостью биопрепарата, предлагаемой для включения в ДЛО.

Анализ прямых немедицинских затрат не проводился, в связи со сложностью оценки затраты на транспортирование пациента в ЛПУ, лечебное питание и т. д.

Мы сделали допущение, что стоимость лечения побочных эффектов, как у пациентов, получавших гемотрансфузию, так и у пациентов, получавших ЭСП, одинакова и не принимается в расчёт, потому что они редко встречаются. Стоимость динамических изменений в кровоснабжении, иммуносупрессорные действия переливания и нежелание пациента делать переливание были исключены по причине сравнительно низкой значимости или недостаточности данных.

Недополученная прибыль из-за пропуска работы рассчитывалась исходя из прогнозируемого объёма российского ВВП за 2007 г. (около 29 триллионов руб-

лей), что при численности населения РФ в 142 млн. человек (по состоянию на июль 2007 г.) составляет в среднем 204 225 рублей на одного человека в год, т. е. 560 рублей в день (23,3 руб./час).

Расчёт стоимости фармакотерапии состоял из следующих этапов:

- расчёт стоимости единицы действующего вещества (мг, мл);
- расчёт стоимости прописываемой суточной дозы биопрепарата (PDD).

С целью удобства расчётов стоимость ЭСП пересчитывали на стоимость единицы действующего вещества в биопрепарате по следующей формуле:

$$C(\text{ед.}) = C(\text{уп.}) / (D \times N),$$

где:

- C(ед.) — стоимость единицы действующего вещества (руб.);
- C(уп.) — средняя цена упаковки биопрепарата (руб.);
- D — дозировка — количество действующего вещества в единице биопрепарата (в ампуле, во флаконе);
- N — количество единиц биопрепарата (ампул) в упаковке (шт.).

Единицами действующего вещества для Аранеспа являются микрограммы, а для Рекормона и Эпрекса — Ед.

После расчёта стоимости единицы биопрепарата были рассчитаны стоимости прописываемых, суточных доз ЭСП по следующей формуле:

$$C(\text{PDD}) = C(\text{ед.}) \times \text{PDD},$$

где:

- C(PDD) — стоимость прописываемой суточной дозы биопрепарата (руб.);
- C(ед.) — стоимость единицы биопрепарата (руб.);
- PDD — прописываемая суточная доза биопрепарата (мг или мл).

На следующем этапе анализа затрат рассчитывали стоимость курсов лечения по следующей формуле:

$$C(\text{фармакотерапии}) = C(\text{PDD}) \times N,$$

где:

- C(фармакотерапии) — стоимость биофармакотерапевтического лечения;
- C(PDD) — стоимость прописываемой суточной дозы биопрепарата (руб.);
- N — количество PDD — длительность курса лечения биопрепаратом.

В завершении анализа затрат рассчитывалась стоимость лечения пациентов Эпрексом, Рекормоном, Аранеспом и гемотрансфузиями эритроцитарной массы с учётом стоимости фармакотерапии, стоимости пребывания пациентов в стационаре и стоимости потерь времени в связи с временной нетрудоспособностью самого пациента.

Анализ минимизации затрат. В качестве фармакоэкономического метода для сравнения Эпрекса, Рекормона и Аранеспа был выбран анализ «минимизации затрат» (cost minimization analysis — CMA), так как сравниваемые схемы лечения имели равную клиническую эффективность (см. табл. 1), и для корректного сравнения их фармакоэкономических преимуществ необходимо рассчитать разницу затрат на данные виды фармакотерапии. Расчёт был проведён по следующей формуле:

$$CMA = DC_1 - DC_2,$$

где:

- CMA — разница затрат сравниваемых вмешательств;
- DC_1 — прямые затраты при 1-м методе лечения;
- DC_2 — прямые затраты при 2-м методе лечения.

Анализ «затраты-эффективность». После анализа минимизации затрат и выбора наиболее экономически выгодного ЭСП был проведён анализ «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis — CEA) для сравнения стандартной терапии анемии (гемотрансфузии) с терапией наиболее выгодным (по CMA-анализу) ЭСП.

Расчёт для каждой альтернативной схемы лечения проводили отдельно и представляли в виде затрат на единицу эффективности (увеличение уровня гемоглобина на 1 г/дл при использовании гемотрансфузии и ЭСП) с последующим сравнением полученных результатов.

При данном типе анализа для каждой альтернативной схемы лечения рассчитывают соотношение «затраты-эффективность» по следующей формуле:

$$CER = (DC + IC) / Ef,$$

где:

- CER — соотношение «затраты-эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, например, на одного вылеченного больного);
- DC — прямые затраты, включают медицинские и немедицинские затраты;
- IC — не прямые затраты;
- Ef — эффективность лечения (увеличение уровня гемоглобина на 1 г/дл).

Этот анализ позволяет определить, насколько затраты на то или иное вмешательство соответствуют его эффективности, а также выбрать наиболее предпочтительную альтернативу, при которой соотношение «затраты-эффективность» (CER) будет минимальным. Такая альтернатива носит название доминантной.

Далее мы рассчитали инкрементальное (добавочное) соотношение «затраты-эффективность» (incremental cost-effectiveness ratios — ICER). Это соотношение сравнивает дополнительную эффективность, вытекающую из добавочной стоимости биопрепаратов сравнения. ICER являлся разницей между затратами и альтернативным методом лечения (гемотрансфузия и один из выбранных методом анализа «минимизации затрат» ЭСП), разделённую на их разницу в эффективности, выраженную в уровне гемоглобина (г/дл), по следующей формуле:

$$ICER = (C_2 - C_1) / (Ef_2 - Ef_1),$$

где

- C_1 — затраты на гемотрансфузии;
- C_2 — затраты на ЭСП;
- Ef_1 — эффективность гемотрансфузий, выраженная в уровне гемоглобина (г/дл);
- Ef_2 — эффективность ЭСП, выраженная в уровне гемоглобина (г/дл).

Результаты

Расчёт стоимости эритроцитарной массы. Для расчёта стоимости эритроцитарной массы мы воспользовались данными исследования [2, 3], в котором она была определена в размере 6 345 рублей за 450 мл (1 Ед.).

Расчёт стоимости лечения анемии у онкологических больных ЭСП и трансфузией эритроцитарной массы. Для расчёта затрат на 16 недельный курс лечения онкологических пациентов с анемией Эпрексом, Рекормоном и Аранеспом нами была адаптирована европейская модель [21].

Пациенты, включённые в исследование, в течение 16 недель получали терапию ЭСП. ЭСП назначались пациентам в следующих дозировках: Эпрекс — 40 тыс. Ед. раз в нед., Рекормон — 30 тыс. Ед. три раза в неделю, Аранесп — 500 мкг один раз в три недели [24]. При недостаточной эффективности ЭСП пациентам назначались гемотрансфузии. Стоимости трансфузии и биопрепаратов сравнения перечислены в табл. 2.

Расчёт затрат проводился программой MS Excel методом моделирования исходя из вероятности различных исходов (табл. 3) и стоимости ресурсов (табл. 4), используемых на одну инъекцию сравниваемых ЭСП. При расчёте учитывались как прямые так и не прямые затраты, связанные с лечением анемии у онкологических больных.

Анализ «минимизации затрат». Обобщённые расчёты (анализ «минимизации стоимости»/ CMA-анализ) показали, что стоимость терапии значительно различается в зависимости от выбранного альтернативного метода лечения: гемотрансфузии или ЭСП (табл. 5).

Так, стоимость 16-недельного курса лечения Аранеспом составляет приблизительно 271 тыс. руб., тогда как затраты на лечение Рекормоном составляют 306 тыс. руб., а Эпрексом 389 тыс. руб. (рис. 1).

Таблица 2

Стоимость гемотрансфузии и биопрепаратов сравнения на 16-недельный курс

Наименование	Дозировка	Стоимость уп., руб.	Стоимость курса, руб.
Эпрекс 10 тыс. МЕ 1 мл. №6	40 т. Ед. раз в нед.	25 963,92	276 948
Аранесп 500 мкг №1	1 раз в 3 нед.	36 725,00	183 625
Рекормон 10 тыс. МЕ 0,6 мл №6	30 т. Ед. раз в нед.	22 713,91	181 711
Эритроцитарная масса, 450 мл	4 Ед. на курс	6 345,00	25 380

Таблица 3

Частота предоставления услуг, использования ресурсов здравоохранения [21]

Показатели	Альтернативные стратегии			
	Гемотрансфузии	Эпрекс	Рекормон	Аранесп
Госпитализация, койко-дни	0,45	0	0	0
Стационар одного дня	0,7	0,025	0,025	0,025
Потеря времени пациента, час	5,6	0,4	0,4	0,4
Прием онколога, леч./диагностич., первич. амб.	1	1	1	1
Прием онколога, леч./диагностич., повт. амб.	5	47	47	5
Общий химический и биохимический анализ крови	4	16	16	6
Терапевтический лекарственный мониторинг	0	4	4	0
Гемотрансфузии, Ед. (целевой уровень Hb > 11 г/дл)	4	1,5	1,59	1,49
Гемотрансфузии, Ед. (целевой уровень Hb < 11 г/дл)	0	2,18	2,57	1,76

Таблица 4

Стоимости за единицу услуг и ресурсов

Показатели	Стоимость, руб.
Госпитализация, койко-дни	1 540,41
Стационар одного дня	1 540,41
Потеря времени пациента, час	23,3
Прием онколога, леч./диагностич., первич. амб.	142,19
Прием онколога, леч./диагностич., повт. амб.	95,16
Общий химический и биохимический анализ крови	733,73
Терапевтический лекарственный мониторинг	600

Исходя из равной клинической эффективности, сравниваемых стратегий, нами был проведен анализ «минимизации затрат» с целью расчёта экономии денежных средств при использовании наименее затратного биопрепарата. Наименее затратным является применение гемотрансфузии эритроцитарной массы; из ЭСП — является Аранесп, при этом средняя экономия денежных средств по сравнению с другими биопрепаратами составляет от 34,9 до 114,9 тыс. рублей на 16-недельный курс лечения анемии (табл. 6).

Расчёт соотношения «затраты-эффективность». Уровень гемоглобина был основным итоговым показателем в контролируемых клинических

исследованиях [24]. Сопоставив затраты на проведение гемотрансфузии и терапии Аранеспом (табл. 6) с эффективностью этих лечебных стратегий, мы получили соотношения «затраты-эффективность» (табл. 7).

Данные соотношения показывают какие затраты необходимы для увеличения уровня гемоглобина у онкологического пациента с анемией на 1 г/дл. Для терапии Аранеспом СЕА составил 23 998 руб. на 1 г/дл, а для гемотрансфузии 2 994 руб. на 1 г/дл.

Инкрементальные затраты на увеличение уровня гемоглобина на 1 г/дл (ICER) при использовании Аранеспа составляют 240 тыс. руб.

Таблица 5

Обобщение: 16-недельная терапия

Затраты/ ресурсы	Гемотрансфузии	Аранесп	Рекормон	Эпрекс
Вмешательство (биопрепарат) на курс, руб.	25 380	183 625	181 711	276 948
Гемотрансфузии (целевой уровень Hb > 11 г/дл), руб.	-	37 816	40 354	38 070
Гемотрансфузии (целевой уровень Hb < 11 г/дл), руб.	-	44 669	65 227	55 328
Госпитализация, койко-дни, руб.	693	0	0	0
Стационар одного дня, руб.	1 078	38	38	38
Потеря времени пациента, час, руб.	130	9	9	9
Прием онколога, леч./диагностич., первич. амб., руб.	142	142	142	142
Прием онколога, леч./диагностич., повт. амб., руб.	476	476	4 472	4 472
Общий химический и биохимический анализ крови, руб.	2 935	4 402	11 739	11 739
Терапевтический лекарственный мониторинг, руб.	0	0	2 400	2 400

Рис. 1

СМА-анализ четырёх стратегий лечения анемии у онкологических больных

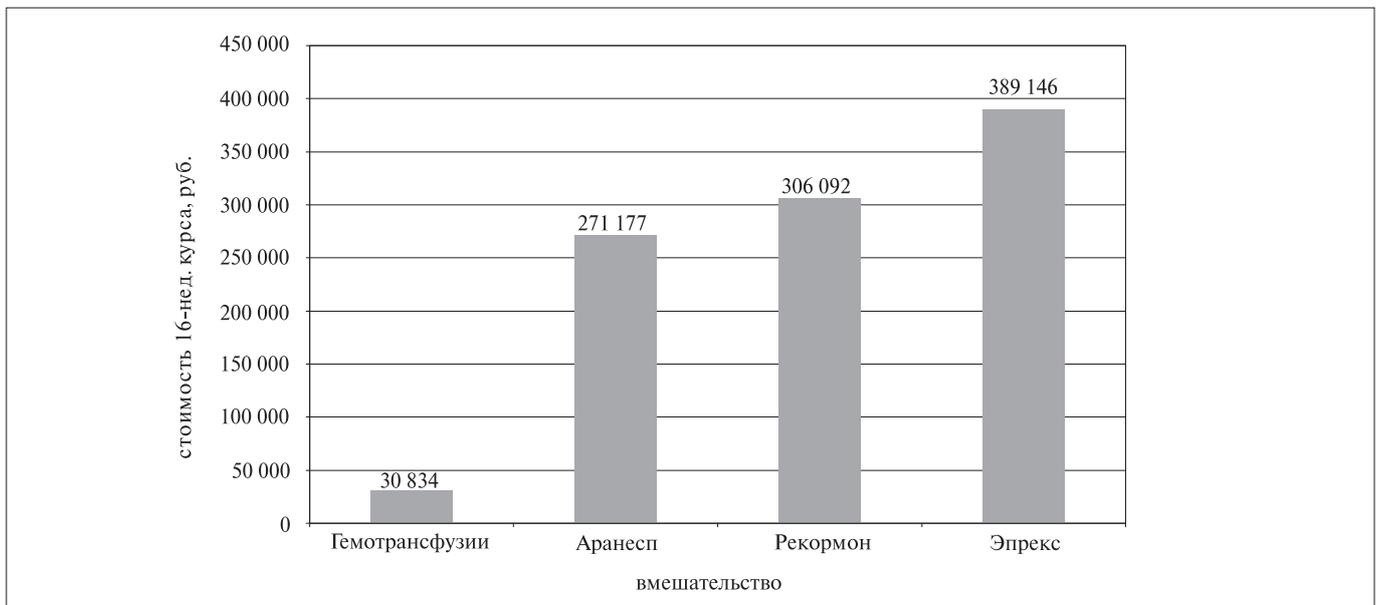


Таблица 6

«Минимизация затрат» на терапию анемии

Показатели	Аранесп	Рекормон	Эпрекс
Общие затраты, руб.	271 177	306 092	389 146
Экономия денежных средств, руб.	-	34 915	114 969

Таблица 7

Соотношение «затраты-эффективность» для гемотрансфузии и Аранеспа

Вид терапии	Затраты, руб.	Эффективность (ср. уровень Hb), г/дл	Затраты/эффективность (СЕА), руб./г/дл	Инкрементальные затраты на ЭСП (ICER), руб./г/дл
Трансфузии	30 834	10,30	2 994	240 343
Аранесп	271 177	11,30	23 998	

Обсуждение

Выводы

Использование эритропоэз-стимулирующих препаратов — более дорогой и эффективной технологии лечения анемии у онкологических больных является чисто экономическим вопросом. В связи с этим возникает необходимость в критерии оценке дороговизны более эффективной технологии — таком, как «порог готовности платить» используемом в Европе, США и некоторых других странах. Комиссия по макроэкономике Всемирной организации здравоохранения рекомендует считать лечебную технологию приемлемой для повсеместного внедрения, если ICER не превышает 3-х ВВП на душу населения [22]. С учётом прогнозируемого для РФ размера ВВП 29 трлн. руб. в 2007 году и численности населения в 142 млн. человек, этот порог для России составляет 612 тыс. рублей. Таким образом, настоящее использование анализируемых ЭСП укладывается по экономическим показателям в рекомендации ВОЗ, и они могут быть назначены для повсеместного использования для терапии анемии у онкологических больных.

Из оригинальных ЭСП, представленных в данном анализе (Эпрекс, Рекормон и Аранесп) наиболее экономически оправданным является использование Аранеспа.

- Применение эритропоэз-стимулирующих препаратов у онкологических пациентов с анемией является оправданной альтернативой стандартной терапии гемотрансфузиями.
- Наиболее распространённые в мире эритропоэз-стимулирующие препараты (Эпрекс, Рекормон, Аранесп) обладают доказанной клинической эффективностью.
- Наименее затратным из эритропоэз-стимулирующих препаратов является Аранесп.
- Переключение на Аранесп с сопоставимых доз Рекормона обеспечивает экономию средств в размере 34 915 рублей за каждый 16-недельный курс, а при переключении с Эпрекса — экономия составляет 114 969 руб.
- С фармакоэкономической точки зрения применение Аранеспа для лечения анемии у онкологических больных требует дополнительных затрат в размере 240 тыс. руб. на 1 г/дл гемоглобина, по сравнению с гемотрансфузией.

Литература

1. Белоусов Д. Ю. Биоаналоги — насколько они подобны?// Качественная клиническая практика, №2, 2006г., стр. 80-83
2. Белоусов Ю. Б. Фармакоэкономическое обоснование терапии Эпрексом анемии у онкологических больных. Медицинский вестник, № 16(401), 2007 г.
3. Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю., Омеляновский В. В., Бекетов А. С., Бойко Е. А. Фармакоэкономическое обоснование терапии анемии у онкологических больных с использованием эритропоэтина альфа (Эпрекс). Проблемы стандартизации в здравоохранении, № 4, 2007, стр. 11-15.
4. Приложение к Приказу Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 02 октября 2006г. №2240-Пр/06
5. Прейскурант на оказании медицинских услуг больницы им. Боткина, 2005 г.
6. Berndt E. et al., *PharmacoEconomics*, 2005, 23(2), 183-192
7. Borget I., Tilleul P., Baud M., et al. Routine once-weekly darbepoetin alfa administration is cost-effective in lung cancer patients with chemotherapy-induced anemia: A Markov analysis. *Lung Cancer* (2006) 51, 369-376
8. Brizel et al. *Radiat Oncol* 1999; 53:113-117
9. Caro et al. *Cancer* 2001; 91:2214-2221
10. Claspy J., Henry D., Patel R., et al. Effects of darbepoetin alfa (Aranesp®) timing with chemotherapy: a randomized study. 8th International Conference on Geriatric Oncology: Cancer in the Elderly, 21-22 November 2003. Abstract 29 and poster.
11. Claspy J. A. et al. Randomized comparison of every-2-week darbepoetin alfa and weekly Epoetin alfa for the treatment of chemotherapy induced anemia: the 20030125 Study Group Trial. *JCO*, 2006;24(15):2290-2297.
12. Cremieux P. Y., Finkelstein S. N., Berndt E. R., et al. Cost effectiveness, quality-adjusted life-years and supportive care. Recombinant human erythropoietin as a treatment of cancer-associated anaemia. *Pharmacoeconomics*, 1999,16(5 Pt 1):459-472
13. Curt G. A. *Oncologist* 2000; 5(suppl 2):9-12
14. Gary H., Lyman et al., *Value in health*, 8, N2-2005
15. Heatherington A. C., et al. Pharmacokinetics of darbepoetin alfa after intravenous or subcutaneous administration in patients with non-myeloid malignancies undergoing chemotherapy. *Clin Pharmacokinetics*, 2006; 45(2):199-211.
16. Hedenus M., Adriansson M., et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol*. 2003;122:394-403.
17. Hedenus M., Hansen S., Taylor K., et al. Randomized, dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies. *Br J Haematol*. 2002;119: 79-86.
18. Isterborg. *Med Oncol* 1998; 15 (Suppl 1): S47-9
19. Schwartzberg LS et al. *The Oncologist* 2004;9:696-707.
20. Tampellini et al. *ASCO* 2004; abs. 3564
21. Van Bellinghen L. A., Demartean N., Annemans L., Bracco A. A Cost-Consequence Analysis of Darbepoetin alfa Administered Every Three Weeks (Q3W_DA) Compared to Weekly Epoetin alfa (QW_EA) or Epoetin beta (QW_EB) in Patients With Chemotherapy-Induced Anemia (CIA): A Retrospective Study. 2006. Abstract.
22. WHO Commission on Macroeconomics and Health. *Macroeconomics and Health: investing in health for economic development*. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: WHO, 2001
23. Williamson et al. *BMJ* 1999; 319:16-9
24. Bokemeyer C., Aapro M. S., Courdi A., Foubert J., Link H. et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update// *European Journal of Cancer*. 43(2007) 258-270