

Рациональная тактика поддерживающей терапии анемии, индуцированной химиотерапией: фармакоэкономический анализ применения эритропоз-стимулирующих препаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях здравоохранения Российской Федерации

В.Б. Ларионова¹, И.С. Крысанов^{2,3}, А.В. Снеговой¹, П.А. Зейналова¹, В. С. Крысанова⁵, В.Ю. Ермакова⁴

¹ФГБУ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115446 Москва, Каширское шоссе, 23;

²Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

³Научно-исследовательский институт клиничко-экономической экспертизы и фармакоэкономики; Россия, 141008 Московская обл., Мытищи, Новомытищинский проспект, 21/6;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2;

⁵ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 121096 Москва, ул. Минская 12, к. 2

Контакты: Вера Борисовна Ларионова larionova1951@yandex.ru

Современное противоопухолевое лечение благодаря интенсивности и молекулярно-биологической направленности позволяет добиться более высокой эффективности и теоретически снизить частоту осложнений. Повышение эффективности в современной онкологии действительно существует, однако снижение частоты осложнений, к сожалению, далеко от реальности. Во многих проблемах диагностики, лечения и мониторинга осложнений связаны с воздействием на сложные физиологические процессы, протекающие в организме онкологического больного. Своевременное проведение современных и адекватных программ профилактики и лечения этих осложнений определяет понятие «поддерживающая терапия», которая обеспечивает не менее половины эффективности противоопухолевого лечения.

На сегодняшний день по данным большинства исследований наиболее частыми осложнениями противоопухолевой терапии являются гематологические, в частности — анемии. В клинической практике для коррекции этого вида осложнений применяют гемотрансфузии, рекомбинантные человеческие эритропоэтины, кофакторы, стимулирующие гемопоэз. Необходимость лечения анемии определяется ее отрицательным влиянием на качество жизни, а также отрицательным прогностическим фактором продолжительности жизни онкологических больных, поскольку гипоксия опухолевой ткани при анемии может ассоциироваться с резистентностью к химиотерапии, лучевой терапии, стимуляцией генетических мутаций и неоплазии, которые затрудняют контроль опухолевого роста. В многочисленных исследованиях с помощью многофакторного анализа подтверждена связь низких показателей гемоглобина и/или гипоксии опухолевой ткани с ухудшением прогноза и общей выживаемости при многих типах опухолей. Современная стратегия лечения анемии не должна определяться только восполнением уровня гемоглобина при достижении его критических концентраций (2–4-я степень анемии), а должна рассматриваться как активная профилактика снижения уровня гемоглобина. Рекомбинантные формы человеческого эритропоэтина и внутривенные формы препаратов железа должны быть наиболее востребованными методами коррекции в повседневной практике.

Высокая стоимость комплексной терапии анемии, социальная значимость онкологических заболеваний обуславливают необходимость фармакоэкономического анализа применения зарегистрированных в России эритропоз-стимулирующих препаратов (ЭСП) и оптимизации имеющихся схем лечения анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями с целью снижения затрат бюджета здравоохранения. В настоящее время на территории Российской Федерации реализуется активная программа по импортозамещению в поддержку развития российской фармпромышленности и обеспечения населения более доступной лекарственной помощью при сохранении ее качества и эффективности. Необходимость решения этих вопросов и эффективное применение отечественного биологического аналога эпоэтина альфа при анемии послужили поводом к выполнению сравнительного клиничко-экономического анализа. Были выбраны препараты, различающиеся по фармакокинетическим свойствам: Эральфон® — аналог эпоэтина альфа и дарбэпоэтин альфа — Аранесп®.

В исследовании была построена модель оказания помощи взрослым онкологическим пациентам с анемией, получающим химиотерапию. Модель учитывает различные варианты терапии с применением ЭСП. Общие затраты на терапию 1 онкологического пациента с анемией меньше при применении ЭСП короткого действия — эпоэтина альфа — 131 609 руб. по сравнению с ЭСП длительного действия — дарбэпоэтин альфа (245 159,2 руб.), т. е. разница составляет 113 550,2 руб. (–46 %) в пользу применения эпоэтина альфа.

С точки зрения фармакоэкономического анализа лечение анемии препаратом отечественного производства эпоэтин альфа (Эральфон®) предпочтительно по сравнению с препаратом дарбэпоэтин альфа (Аранесп®) у взрослых онкологических больных с немеллоидными злокачественными новообразованиями в условиях реальной клинической практики на территории РФ, так как позволяет повысить число пролеченных пациентов при снижении затрат.

Ключевые слова: немиелоидные злокачественные новообразования, поддерживающая терапия, анемия, ЭСП, эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа, анализ «минимизации затрат», фармакоэкономика, фармакоэкономический анализ

Для цитирования: Ларионова В.Б., Крысанов И.С., Снеговой А.В. и др. Рациональная тактика поддерживающей терапии анемии, индуцированной химиотерапией: фармако-экономический анализ применения эритропоэз-стимулирующих препаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях здравоохранения Российской Федерации. *Онкогематология* 2018;13(2):48–61

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-48-61

Rational supportive therapy for chemotherapy induced anemia: a pharmaco-economic analysis of erythropoietin therapy in cancer patients in Russian Federation

V.B. Larionova¹, I.S. Krysanov^{2,3}, A.V. Snegovoy¹, P.A. Zeinalova¹, V.S. Krysanova⁴, V.Yu. Ermakova⁴

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, 115446 Moscow, Russia;

²Institute of Medical and Social Technologies of Moscow State University of Food Production;
11 Volokolamskoe Shosse, 125080 Moscow, Russia;

³Research Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics;
21/6 Novomytishinsky prospect, Mytishchi, 141008 Moscow region, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, bldg. 2 Trubetskaya St., 119991 Moscow, Russia;

⁵Scientific and Practical Center for Clinical Research and Health Technology Assessment of Moscow Health Care Department;
12, bldg. 2, Minskaya St., 121096 Moscow, Russia

Modern anticancer therapy due to its intensity and molecular biology orientation allows achieving higher efficiency and theoretically reducing the incidence of complications. However, the increase in efficacy in the modern oncology really exists, but reducing complication frequency, unfortunately, is far from being solved. In many respects the problems of diagnosis, treatment and complications monitoring are associated with the impact on the complex physiological processes occurring in oncological patient. Timely implementation of modern and adequate programs for the prevention and treatment of these complications defines the concept of “supportive therapy”, which provides at least half the effectiveness of antitumor treatment.

To date, according to most studies, the most frequent complications of antitumor therapy are hematologic, in particular – anemia. In clinical practice, blood transfusions, recombinant human erythropoietins, hemopoiesis stimulating cofactors are used to correct this type of complications. The need for anemia treatment is determined by its negative impact on quality of life, as well as a negative prognostic impact on the life expectancy of cancer patients, because hypoxia of tumor tissue can be associated with resistance to chemo- and radiation therapy, the stimulation of genetic mutations and neoangiogenesis, which make it difficult to control of tumor growth. In numerous studies using multivariate analysis confirmed the association of low hemoglobin levels and/or tumor tissue hypoxia with worsening prognosis and overall survival in many types of tumors. The modern anemia treatment should not be determined only by increased in hemoglobin level, but should be considered as an active prophylaxis for its reducing. Recombinant forms of human erythropoietin and intravenous forms of iron preparations should be the most popular correction methods in everyday practice.

The high cost of complex anemia therapy and the social significance of oncological diseases necessitate a pharmaco-economic analysis of registered in Russia erythropoietin preparations and the optimization of existing anemia treatment regimens in cancer patients in order to reduce the expenditures of the health budget. At present, an active import substitution program is underway in the Russian Federation to support the development of the Russian pharmaceutical industry and provide the population with more affordable medicines while maintaining its quality and efficiency. The need to address these issues, and the effective use of the domestic biological analogue epoetin alfa, served as an excuse for performing a comparative clinical and economic analysis. They were selected drugs that differ in pharmacokinetic properties: Eralfon® – analogue of epoetin alfa and Aranesp® – darbepoetin alfa.

The treatment model of adults oncological patients with anemia receiving chemotherapy was created, which takes into account various therapies using erythropoietin preparations. The total therapy cost for an oncological patient with anemia is less when using short-acting erythropoietin – epoetin alfa – 131 609 rubles in comparison with the long-acting erythropoietin – darbepoetin alfa – 245 159.2 rubles, the difference was 113 550.2 rubles (–46 %) in favor of the epoetin alfa.

According to pharmaco-economic analysis, the treatment of anemia with a Russian-produced drug epoetin alfa (Eralfon®) is preferred in comparison to darbepoetin alfa (Aranesp) in adult cancer patients with nonmyeloid malignancies in the Russian Federation, as it allows increasing the number of treated patients at a cost reduction.

Key words: non-myeloid malignancies, supportive care, anemia, erythropoietin, epoetin alfa, darbepoetin alfa, “cost minimization” analysis, pharmacoeconomics, pharmaco-economic analysis

For citation: Larionova V.B., Krysanov I.S., Snegovoy A.V. et al. Rational maintenance therapy for chemotherapy induced anemia: a pharmaco-economic analysis of erythropoietin therapy in cancer patients in Russian Federation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(2):48–61

Введение

В последние годы повысилась эффективность лечения больных со злокачественными новообразованиями. Результатом этого стало как значимое повышение общей выживаемости (Globocan, 2008; IARC, 2010), так и своевременное проведение современных и адекватных программ поддерживающей терапии. Важность и сложность проведения адекватной поддерживающей терапии высока, о чем свидетельствует создание в 1991 г. Международной ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC), функционирование которой построено на мультидисциплинарных принципах и подходах. В работе ассоциации используется опыт не только онкологов, но и специалистов практически во всех областях медицины. Основными задачами MASCC стали создание системы поддерживающей терапии, ее популяризация, накопление научного материала по данному разделу и объединение всех врачей, принимающих участие не только в лечении онкологических больных, но и коррекции осложнений [1]. В 2008 г. MASCC публикует официальный термин «supportive care» («поддерживающая терапия»). В это понятие входят профилактика и лечение осложнений, возникающих как в результате развития злокачественного заболевания, так и при проведении противоопухолевого лечения. Коррекция этих состояний включает восстановление физических и психологических функций на протяжении всего противоопухолевого лечения, а также в период реабилитации [2]. В течение последних лет в нашей стране разработаны основные направления поддерживающей терапии. Сегодня поддерживающая терапия является обязательной составляющей противоопухолевых программ, что позволяет пациенту пережить тяжелые, но потенциально обратимые расстройства жизненно важных органов на всех этапах лечения и обеспечивает не менее половины успеха излечения таких больных [3].

Негативной стороной химиотерапии по-прежнему остаются многочисленные осложнения. Низкая селективность большинства противоопухолевых препаратов служит серьезным ограничением в достижении максимального лечебного действия. Практически все противоопухолевые препараты, включая таргетные, воздействуют на тот или иной росток кроветворения. Механизм связан с воздействием на клетки-предшественники гемопоэза с повреждением стромы и микроокружения костного мозга [4]. В большинстве случаев миелодепрессия проявляется очередностью изменений в периферической крови: вначале нейтропения/лейкопения, затем тромбоцитопения и анемия.

Анемия – снижение содержания гемоглобина (<12 г/дл) и числа эритроцитов в крови по отношению к физиологическому уровню, необходимому для удовлетворения потребности тканей в кислороде [5].

Встречается у 30–90 % онкологических больных [6]. Ее частота зависит от стадии и типа опухоли [7]. При солидных опухолях развитие анемии наблюдается у 40 % больных и у 54 % пациентов при проведении химио- или лучевой терапии. При множественной миеломе, лимфомах, лейкозах анемия регистрируется у 70 % больных [8, 9]. При проведении химиотерапии частота анемии зависит от режима лечения: интервала и применения препаратов платины, гемцитабина, кабазитаксела, доцетаксела, энзалютамида [10–13]. Миелосупрессивный эффект при использовании цитостатиков усиливается с каждым курсом химиотерапии. Это подтверждено также результатом исследования ECAS, в котором показано, что доля пациентов с анемией до начала лечения составляла 19,5 %, а к 5-му курсу их число увеличивалось до 46,7 % [8].

Необходимость лечения анемии определяется ее отрицательным влиянием на качество жизни, а также отрицательным прогностическим фактором продолжительности жизни онкологических больных, поскольку гипоксия опухолевой ткани при анемии может ассоциироваться с резистентностью к химиотерапии и лучевой терапии и стимуляцией генетических мутаций и неоангиогенеза, которые затрудняют контроль опухолевого роста [14]. В многочисленных исследованиях с помощью многофакторного анализа подтверждена связь низких показателей гемоглобина и/или гипоксии опухолевой ткани с ухудшением прогноза и общей выживаемости при многих типах опухолей [9]. По данным метаанализа 60 исследований показано увеличение риска смерти при лимфоме на 67 %, при раке легкого – на 19 %, при раке предстательной железы – на 47 %, при опухолях головы и шеи – на 75 % [15].

Эффективное лечение анемии может привести к улучшению качества жизни и повышению выживаемости больных со злокачественными опухолями; теоретически – к замедлению прогрессирования процесса и повышению эффективности противоопухолевой терапии.

Трансфузия эритроцитарной массы (ЭМ) долгое время была единственным и эффективным методом лечения анемии. Достоинствами трансфузии ЭМ являются:

- быстрое достижение эффекта (увеличение уровня гемоглобина и снижение усталости),
- относительно недорогая цена [16].

К недостаткам относятся:

- трудности заготовки компонентов крови;
- кратковременность эффекта (необходимы частые повторные трансфузии ЭМ);
- трансфузиологические и иммунологические реакции;
- возможность передачи вирусной инфекции (вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты, вирус Эпштейна–Барр и др.);
- бактериальная контаминация донорской крови;

- перегрузка железом (при частых гемотрансфузиях, например при миелодиспластическом синдроме);
- увеличение числа тромбоэмболических осложнений;
- возможные рецидивы злокачественной опухоли.

Настороженность в отношении переливания ЭМ и результатов лечения у онкологических больных показана при анализе 2 исследований, DAHANCA 5 и 7 ($n = 1166$). В анализ включены данные пациентов, получавших лучевую терапию по поводу плоскоклеточного рака головы и шеи с низким уровнем гемоглобина (<13 г/дл для женщин и $<14,5$ г/дл для мужчин) до начала лечения. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: получавшие и не получавшие трансфузию ЭМ. Общая выживаемость оказалась выше в группе пациентов с низким уровнем гемоглобина без гемотрансфузии по сравнению с больными, получавшими переливание ЭМ для поддержания «высокого» уровня гемоглобина (36 % против 28 %, $p = 0,07$) [17]. На сегодняшний день окончательно связь между гемотрансфузиями и выживаемостью больных, а также риском рецидива опухоли не установлена, однако одной из гипотез, объясняющих такую возможность, является развитие так называемого TRIM-эффекта (tumor related immunomodulation, опухоль-зависимая иммуномодуляция). Он представляет собой мультифакторный иммунологический феномен, индуцированный лейкоцитами донора, микрочастицами (например, эктосомами) и факторами роста [18].

Ситуация с гемотрансфузией, одним из самых эффективных методов коррекции анемии, изменилась после того, как в 1983 г. Fu-Kuen Lin впервые изолировал и клонировал ген человеческого эритропоэтина. После этого путем внедрения человеческого гена эритропоэтина (локализованного у человека на 7-й хромосоме в области 11q-12q) в овариальные клетки хомяков был синтезирован рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО).

Использование лекарственных препаратов, стимулирующих эритропоэз позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание гемоглобина без переливания донорских эритроцитов. Эффективность применения рчЭПО в профилактике и лечении анемии у 9353 онкологических больных показана в метаанализе J. Vohlius et al. [19]. Применение эритропоэтинов снизило трансфузии эритроцитарной массы на 36 % (относительный риск (RR) = 0,64; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 0,60–0,68) в результате улучшения гематологического ответа (RR = 3,43; 95 % ДИ = 3,07–3,84). В метаанализе других 52 исследований продемонстрировано, что применение рчЭПО у онкологических больных с анемией на фоне химиотерапии способствует улучшению качества жизни [19]. Однако отмечено увеличение (RR 1,48–1,69) риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [20–25] и смерти при уровне гемоглобина >12 г/дл. При исключении этих данных из анализа

риск смерти от ТЭО не отличался (RR = 0,91) от такового в группе плацебо [26]. Зависимость риска ТЭО от уровня гемоглобина при применении рчЭПО продемонстрирована и в обзоре комитета по онкологическим препаратам (Oncologic Drugs Advisory Committee, ODAC). При уровне гемоглобина 13 г/дл относительный риск ТЭО составлял RR = 0,7; при 13–14 г/дл RR = 1,7; при 15 г/дл RR = 1,92 [27]. Во избежание этого грозного осложнения при назначении рчЭПО [26] уровень гемоглобина должен быть не более 12 г/дл, а также необходимо проводить мониторинг показателей гемоглобина у пациентов с быстрым повышением уровня гемоглобина (более 1 г/дл за 14 дней).

Назначение рчЭПО на фоне химиотерапии должно быть тщательно обдумано у пациентов группы риска [5]:

- с тромбозом в анамнезе,
- после оперативного лечения,
- при длительной иммобилизации или ограниченной активности,
- у больных с множественной миеломой, получающих талидомид или леналидомид в комбинации с доксорубицином и кортикостероидами.

В исследовании J. Glaspy et al. на основании метаанализа 60 исследований установлено увеличение риска прогрессирования опухоли на 1 % при использовании рчЭПО (RR = 1,01; 95 % ДИ = 0,90–1,14) у онкологических больных с анемией [21]. При исключении из этого анализа исследований, где эритропоэтины применяли не по показаниям (паллиативная помощь или вне химиотерапии), риск прогрессирования опухоли перестал отличаться от такового в группе плацебо (RR = 0,95; 95 % ДИ = 0,85–1,06) [21]. В исследовании R. Delarue et al. ($n = 602$) оценивали лечение по схеме R-СНОР ± дарбэпоэтин пациентов, с диффузной В-крупноклеточной лимфомой [27]. Выживаемость без прогрессирования была выше в группе дарбэпоэтина (66 % против 58 % в группе плацебо – RR = 0,77; 95 % ДИ = 0,59–0,99; $p = 0,04$) с тенденцией к увеличению общей выживаемости (HR = 0,81; 95 % ДИ = 0,60–1,09; $p = 0,16$) [27].

В ноябре 2014 г. в Великобритании состоялось заседание комиссии The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), определяющей и регулирующей использование препаратов для лечения больных на основании данных клинических исследований. Одним из важных решений стало отклонение ограничений для использования эритропоэтинов у онкологических больных с анемией на фоне химиотерапии [28].

Показанием к назначению эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) служит терапия клинически значимой анемии у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная всеобщая онкологическая сеть) [29] одобрено 2 типа ЭСП – эпоэтин альфа

Таблица 1. Рекомендации Российского общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии – RASSC [2]

Table 1. Recommendations of the Russian Society of Supportive care in Oncology – RASSC [2]

Параметр Parameter	Эпоэтин альфа Epoetin alfa	Эпоэтин бета Epoetin beta	Эпоэтин тета Epoetin theta	Дарбэпоэтин альфа Darbepoetin alfa
Начальная доза (вводится подкожно) Initial dose (subcutaneously)	150 МЕ/кг 3 раза в неделю, 12 000 МЕ 3 раза в неделю, 40 000 МЕ 1 раз в неделю 150 IU/kg 3 times a week, 12,000 IU 3 times a week, 40,000 IU once a week	30 000 МЕ 1 раз в неделю 30,000 IU once a week	20 000 1 раз в неделю 20,000 IU once a week	2,25 мкг/кг 1 раз в неделю, 500 мкг 1 раз в 3 нед 2.25 µg/kg once a week, 500 µg once every 3 weeks
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина* Dose reduction when the target hemoglobin level is reached*	25–50 % дозы 25–50 % of the dose			
Остановка в назначении Pause in use	Уровень гемоглобина более 130 г/л – остановка до уровня менее 120 г/л The hemoglobin level more than 130 g/L – pause to less than 120 g/L			
Отмена препарата Discontinuation	После окончания химиотерапии или если нет ответа после 8 нед лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях) After finishing chemotherapy, or if there is no response after 8 weeks of treatment (remains a need for blood transfusions)			

*Достижение уровня гемоглобина 120 г/л или увеличение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л.

*Achieving a hemoglobin level of 120 g/L or an increase in hemoglobin level by more than 20 g/L.

(в дозе 150 МЕ/кг 3 раза в неделю или 40 000 МЕ 1 раз в неделю) и дарбэпоэтин альфа (в дозе 500 мкг 1 раз в 3 нед). По отечественным рекомендациям Российского общества клинической онкологии [30] используются ЭСП: короткого действия – эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин тета, и ЭСП длительного действия – дарбэпоэтин альфа (табл. 1).

Одной из наиболее важных составляющих частей реформы Российского здравоохранения является реорганизация системы лекарственного обеспечения и оптимизация диагностики. Новые технологии, позволяющие проводить отбор необходимых препаратов и диагностических методов, становятся особенно актуальными в условиях дефицита финансирования (Таббасова Л.А., 2006). В настоящее время система рационального и оптимального применения лекарственных препаратов и диагностических процедур, а также величина затрат на поддерживающую терапию онкологических больных требуют комплексного клинико-экономического анализа. На территории Российской Федерации ведется активная программа по импортозамещению в поддержку развития российской фармпромышленности и обеспечения населения более доступной лекарственной помощью при сохранении ее качества и эффективности [31–33]. Необходимость решения этих вопросов и эффективное применение отечественного биологического аналога эпоэтина альфа при анемии послужили поводом к выполнению сравнительного клинико-экономического анализа. Были выбраны препараты, различающиеся по фармакокинетическим свойствам:

Эральфон® – аналог эпоэтина альфа и дарбэпоэтин альфа – Аранесп®.

Цель исследования – определить наиболее предпочтительный ЭСП при анемии у взрослых пациентов с немиелоидными злокачественными новообразованиями, используя метод фармакоэкономического анализа «минимизация затрат».

Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие задачи:

- проведен поиск и анализ научных публикаций по клинической эффективности и безопасности применения эпоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа при анемии у взрослых пациентов с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию;
- проведена оценка клинических подходов ведения взрослых онкологических пациентов с анемией, получающих химиотерапию в Российской Федерации;
- разработана клинико-экономическая модель с учетом различных подходов оказания помощи взрослым онкологическим больным с анемией, которым проводится противоопухолевое лечение;
- проведен анализ прямых медицинских затрат при использовании сравниваемых схем лечения взрослых онкологических больных с анемией на фоне химиотерапии;
- проведен сравнительный клинико-экономический анализ различных режимов терапии анемии ЭСП у взрослых больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию;

– проведен анализ чувствительности выбранной модели к изменению исходных параметров в рамках фармакоэкономического исследования с учетом реальной клинической практики.

Дизайн исследования: метод клинико-экономического анализа «минимизация затрат» (cost-minimization analysis, CMA).

Гипотеза исследования

Применение биологического аналога эпоэтина альфа отечественного производства является экономически оправданным по сравнению с дарбэпоэтином альфа (при схожей эффективности) при анемии у взрослых онкологических пациентов, получающих химиотерапию.

Материалы и методы

В доступных источниках был проведен поиск работ по сравнению эффективности и безопасности применения различных ЭСП (эпоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа) для лечения анемии у взрослых онкологических пациентов, получающих химиотерапию.

Источники данных

1. Кокрановская библиотека – регистр систематических обзоров и регистр контролируемых клинических испытаний (The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Issue 7 of 12, July 2017) (www.thecochranelibrary.com).

2. Электронная база данных Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

Ключевыми словами поиска являлись: “epoetin alfa”, “darbepoetin alfa”, “cancer”. Для поискового запроса в базе данных Medline было найдено 159 публикаций, в Кокрановской библиотеке – 6. Дальнейший ход отбора публикаций отображен на рисунке.

В ходе анализа литературы было отобрано 2 систематических обзора – Forbes C.A. et al., 2014 [34], Crathorne L. et al., 2016 [35] и 3 клинических исследования:

- 1) проспективное мультицентровое открытое исследование Gabrilove J.L. et al., 2001, в котором проводилась оценка эффективности и безопасности применения различных режимов дозирования эпоэтина альфа – 40 000 МЕ 1 раз в неделю и 12 000 МЕ 3 раза в неделю. В исследование были включены 3012 пациентов. Показано, что применение эпоэтина альфа в исследуемых дозировках по своей эффективности и безопасности равнозначны [36];
- 2) проспективное обсервационное мультицентровое исследование Pashos C.L. et al., 2012 [37], в котором проводилось сравнение применения эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ и дарбэпоэтина альфа в дозе 500 мкг;
- 3) рандомизированное открытое исследование D.P. Steensma, 2015 [38], в котором проводилось



Методика отбора исследований
Methods of selecting studies

сравнение различных режимов дозирования эпоэтина альфа и дарбэпоэтина в дозе 500 мкг.

Не было найдено публикаций прямых сравнительных исследований применения биологического аналога эпоэтина альфа отечественного производства Эральфон® и дарбэпоэтина альфа (Аранесп®). В настоящем исследовании было сделано допущение об экстраполяции данных по клинической эффективности и безопасности, полученных по результатам исследований оригинальных литературных публикаций [36–38].

Исходя из гипотезы исследования анализ проводился фармакоэкономическим методом «минимизация затрат». Данный метод является частным случаем анализа «затраты–эффективность», при котором производят сравнительную оценку 2 и более технологий, имеющих идентичную эффективность и безопасность, но разную стоимость [39].

Для расчета применялась формула

$$CMD = DC1 - DC2,$$

где CMD (cost-minimization difference) – показатель разницы затрат;

DC1 и DC2 (direct costs) – прямые затраты на применение 1-й и 2-й технологий.

Для проведения фармакоэкономического анализа была построена модель оказания помощи взрослым пациентам с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающим химиотерапию и различные режимы ЭСП (эпоэтин альфа и дарбэпоэтин альфа) для лечения анемии. Модель строилась в расчете на 1 пациента. Временной горизонт моделирования составил для эпоэтина альфа 8,7 нед, для дарбэпоэтина альфа – 8,8 нед [37].

Таблица 2. Расчет затрат курса терапии эритропоэз-стимулирующими препаратами

Table 2. Costs calculation of erythropoietin therapy course

Название лекарственного препарата Name of medicinal product	МНН INN	Форма выпуска Release form	Кол-во единиц в упаковке Number of units per pack	Путь введения Route of administration	Режим дозирования Dosing regimen	Стоимость 1 единицы, руб. The cost of 1 unit, rubles	Стоимость курса терапии, руб. The cost of therapy course, rubles
Эральфон® Eralfon®	Эпоэтин альфа Epoetin alfa	12000 МЕ 12000 IU	1	Подкожно Subcutaneously	3 раза в неделю 3 times a week	4719	123 165,9
Аранесп® Aranesp®	Дарбэпоэтин альфа Darbepoetin alfa	500 мкг 500 µg	1	Подкожно Subcutaneously	1 раз в 3 нед Once in 3 weeks	80 300,5	235 548,0

Общая характеристика модели

Взрослый онкологический пациент с анемией по показаниям получал:

- 1-й вариант: эпоэтин альфа в дозе 12000 МЕ 3 раза в неделю в виде подкожных инъекций. Данный режим по своей эффективности и безопасности сопоставим с режимом дозирования 40000 МЕ 1 раз в неделю и позволяет обеспечить больше возможностей для коррекции получаемой дозы препарата в зависимости от ответа на терапию [36],
- 2-й вариант: дарбэпоэтином альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 нед в виде подкожных инъекций.

При построении модели не учитывались показатели клинической эффективности, так как было сделано допущение о сопоставимой эффективности анализируемых препаратов. С учетом подкожного введения обоих лекарственных препаратов и после предварительного обучения врачом пациент может проводить инъекции самостоятельно. Для оценки клинической составляющей ведения онкологических пациентов с анемией, принимающих ЭСП (эпоэтин альфа или дарбэпоэтин альфа) был проведен опрос экспертов в Российской Федерации и получена информация:

- о продолжительности курса терапии ЭСП,
- частоте изменения дозы ЭСП,
- частоте проведения заместительной гемотрансфузионной терапии,
- частоте возникновения тромбозомболических явлений,

- частоте артериальной гипертензии,
- частоте миалгии.

В ходе проведения исследования определены значения составляющих анализа затрат при применении эпоэтина альфа в сравнении с применением дарбэпоэтина альфа. В данном исследовании учтены прямые затраты, включающие:

- стоимость курса лечения ЭСП (вместе с затратами на контроль терапии);
- стоимость заместительной гемотрансфузионной терапии (вместе с затратами на введение);
- затраты на купирование нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом ЭСП.

Затраты на курс терапии рассчитывались с учетом средней продолжительности лечения, определенной в рамках клинического исследования Pashos C.L. et al., 2012 [37]. Для расчета затрат были использованы предельные оптовые цены (с налогом на добавленную стоимость (НДС)) для г. Москвы. Кроме того, анализируемые лекарственные препараты включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), что требовало проведения дополнительных расчетов с учетом зарегистрированных предельных отпускных цен производителей. Согласно постановлению правительства Москвы от 24 февраля 2010 г. № 163-ПП «Об установлении торговых надбавок к ценам на лекарственные средства, включенные в перечень ЖНВЛП», для лекарственных препаратов стои-

Таблица 3. Частота развития нежелательных явлений [13, 14]

Table 3. The incidence of adverse events [13, 14]

МНН INN	Тромбозомболические явления, % Thromboembolic events, %	Артериальная гипертензия, % Arterial hypertension, %	Миалгия, % Myalgia, %
Эпоэтин альфа Epoetin alfa	8,1	27,7	10
Дарбэпоэтин альфа Darbepoetin alfa	8	31	20

Таблица 4. Сопутствующие затраты у онкологических больных при лечении анемии

Table 4. Concomitant costs for anemia treatment in cancer patients

Затраты Costs	Тариф Tariff	Стоимость, руб.* Cost, rubles*	Эпоэтин альфа Epoetin alfa		Дарбэпоэтин альфа Darbepoetin alfa	
			частота за период лечения [10] frequency during treatment [10]	итого на курс, руб. total for the course, rubles	частота за период лечения [10] frequency during treatment [10]	итого на курс, руб. total for the course, rubles
Проведение заместительной гемотрансфузии Blood transfusion	Апластическая анемия (негематологический стационар), № 64 050 Aplastic anemia (non- hematological hospital), No. 64 050	11 473,37	13,90 %	1 595	22,50 %	2 581,51
Мониторинг терапии Therapy monitoring	Прием врача-гематолога лечебно-диагностический, первичный амбулаторный, № 1081 Reception of hematologists, primary, outpatient, No. 1081	153,08	6,7	1 025,6	8,1	1 240

*Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2017 г.

*Tariff agreement for the payment of medical assistance provided by the Moscow territorial program (compulsory health insurance) for 2017.

мостью свыше 500 руб. торговая надбавка (ТН) составляет 10 % [40]. НДС для лекарственных препаратов в Российской Федерации составляет 10 % (льготное налогообложение).

Для базовых расчетов использовались следующие данные о ценах на лекарственные препараты (с учетом НДС и ТН):

– для Эральфона® (раствор для внутривенного и подкожного введения, 40 000 МЕ; 0,3 мл (12 000 МЕ) № 1) – 4719 руб.;

– для Аранеспа® (раствор для инъекций 0,5 мг, 1 мл № 1) – 80 300,5 руб.

Стоимость курса препаратов рассчитывалась с учетом дозировок, установленных официальной инструкцией по применению препаратов [41, 42] (табл. 2). Для эпоэтина альфа был выбран режим дозирования 12 000 МЕ 3 раза в неделю, для дарбэпоэтина – 500 мкг 1 раз в 3 нед.

Отдельно учитывался профиль безопасности препаратов. Для оценки затрат на лечение из официальных инструкций по применению были определены наиболее значимые и частые НЯ [41, 42]. Согласно рекомендациям NCCN [29], при применении ЭСП статистически значимо возрастает риск возникновения таких НЯ, как ТЭО, артериальная гипертензия и миалгия (табл. 3).

Затраты на проведение заместительной гемотрансфузионной терапии были рассчитаны исходя из того, что процедура гемотрансфузии проводилась пациенту в условиях стационара. Частота посещения специалистов определялась врачом на основании клинического осмотра и исследования лабораторных показателей

со ссылкой на публикацию Pashos C.L. et al., 2012 [37]. Учитывались следующие затраты:

- осмотр пациента врачом в условиях амбулаторно-поликлинического учреждения,
- проведение врачом контроля терапии (для оценки эффективности проводился мониторинг лабораторных показателей (уровня гемоглобина)),
- при необходимости – изменение режима терапии и коррекция дозы ЭСП.

При расчете затрат использовались тарифы обязательного медицинского страхования. Они определялись согласно Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 г. от 29.12.2016 [43], Приложению № 6, № 8.1 к Тарифному соглашению на 2017 г. от 29.12.2016 [44, 45] (табл. 4, 5).

На заключительном этапе исследования проводился анализ, целью которого было выявление чувствительности модели к изменению исходных параметров – цены на лекарственные препараты и изменений в модели при учете реальной клинической практики применения эпоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа у онкологических пациентов с анемией. Базовые расчеты проводились на основании предельных оптовых цен (с НДС и ТН). При расчете оценивалась чувствительность модели к изменению исходных параметров на эти лекарственные препараты – изменение цены в сторону увеличения или уменьшения на 25 %, поскольку уровень ТН различается в различных регионах Российской Федерации. Также учитывались изменения

Таблица 5. Затраты у онкологических больных при лечении нежелательных явлений

Table 5. Costs for treatment of adverse events in cancer patients

Нежелательное явление Adverse event	Тариф Tariff	Стоимость, руб. Cost, rubles	Стоимость лечения, руб. Treatment cost, rubles*	
			эпоэтин альфа epoetin alfa	дарбэпоэтин альфа darbepoetin alfa
Тромбоэмболические явления Thromboembolic events	Тромбоз и эмболия аорты и других артерий. Аневризма, № 72 010 Thrombosis and embolism of the aorta and other arteries. Aneurysm. No. 72 010	70 515,2*	5 711,7	5 641,2
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	Прием врача-терапевта лечебно-диагностический, первичный, амбулаторный, № 1001 Reception of therapist, primary, outpatient, No. 1001	108,22**	83,3	93,2
	Консультация врача-кардиолога, № 1702 Consultation of a cardiologist, No. 1702	192,56**		
Миалгия Myalgia	Прием врача-невролога лечебно-диагностический, первичный, амбулаторный, № 1301 Reception of neurologist, primary, outpatient, No. 1301	111,7**	27,6	55,2
	Консультация врача-ревматолога, № 1713 Consultation of a rheumatologist, No. 1713	164,46**		
Итого, руб. Total, rubles			5 822,6	5 789,6

Примечание. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2016 г.

*Приложение № 8.1 к Тарифному соглашению на 2017 г. от 29.12.2016.

**Приложение № 6 к Тарифному соглашению на 2017 г. от 29.12.2016.

Note. Tariff agreement for the payment of medical assistance provided by the Moscow territorial program (compulsory health insurance) for 2016.

*Appendix No. 8.1 to the Tariff Agreement for 2017 of December 29, 2016.

**Appendix No. 6 to the Tariff Agreement for 2017 of December 29, 2016.

режима дозирования в зависимости от эффективности терапии.

Расчет затрат на лекарственные препараты при анализе чувствительности модели проводился по следующим критериям:

- первые 4 нед лечения анемии пациент получал эпоэтин альфа по 12 000 МЕ 3 раза в неделю или дарбэпоэтин альфа по 500 мкг 1 раз в 3 нед;
- индивидуальный ответ на терапию оценивался после 4 нед приема ЭСП, когда решался вопрос о необходимости коррекции дозы назначенного ЭСП;
- частота вероятности изменения дозы ЭСП определена при опросе экспертов.

Результаты фармакоэкономического анализа применения эритропоэз-стимулирующих препаратов при лечении анемии, индуцированной химиотерапией

При анализе литературных источников были обнаружены отдельные исследования, свидетельствующие о большей скорости прироста уровня гемоглобина у пациентов, получающих эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю по сравнению с дарбэпоэтином альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 нед. В проспективном обсервационном мультицентровом исследовании С.Л. Pashos et al., 2012 [37] проводилось сравнение применения эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю и дарбэпоэтина

альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 нед. В исследование было включено 540 пациентов из 44 клинических центров. Пациенты распределились следующим образом: 420 больных получали эпоэтин альфа в режиме 40 000 МЕ 1 раз в неделю (1-я группа) и 120 больных получали дарбэпоэтин альфа по 500 мкг 1 раз в 3 нед (2-я группа). Средняя продолжительность терапии составила 60,9 дней в 1-й группе наблюдения и 61,8 дней – во 2-й группе исследования ($p = 0,888$). Была показана статистически достоверная разница в скорости прироста уровня гемоглобина в пользу применения эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю. Средняя доза препаратов на курс составила 295 058 МЕ для эпоэтина альфа и 1750 мкг для дарбэпоэтина альфа. Пациенты при режиме применения дарбэпоэтина альфа значительно чаще посещали специалистов во время проводимой терапии, чем пациенты, которые получали эпоэтин альфа (соответственно 8,1 и 6,7 посещений врача, $p = 0,005$). Эффективность лечения эритропоэтинами оценивалась по времени достижения целевого уровня гемоглобина, который составил не более 12 г/дл. Эффект лечения оценивался через 4 и 12 нед от начала введения ЭСП. Увеличение показателя уровня гемоглобина на 4-й неделе было выше при режиме дозирования эпоэтина альфа (соответственно на 0,6 г/дл в группе эпоэтина альфа и на 0,1 г/дл в группе дарбэпоэтина, $p < 0,001$). На 12-й неделе

Таблица 6. Клинико-экономический анализ применения эритропоэз-стимулирующих препаратов у онкологического пациента с анемией

Table 6. Clinical and economic analysis of the erythropoietin use in cancer patient with anemia

Параметр Parameter	Эральфон (эпоэтин альфа) Eralfon (Epoetin alfa)	Аранесп (дарбэпоэтин альфа) Aranesp (Darbepoetin alfa)
Затраты на лекарственный препарат, руб. Costs of medicinal product, rubles	123 165,9	235 548,0
Затраты на проведение заместительной гемотрансфузии, руб. Costs of blood transfusion, rubles	1 594,8	2 581,5
Затраты на мониторинг терапии, руб. Costs of therapy monitoring, rubles	1 025,6	1 240,0
Затраты на лечение нежелательных явлений, руб. Costs of adverse events treatment, rubles	5 822,7	5 789,7
Итого, руб. Total, rubles	131 609	245 159,2
Экономия, руб. Savings, rubles.	113 550,2	

мониторирования показателей получены идентичные результаты (соответственно уровень гемоглобина увеличился на 0,6 г/дл в группе эпоэтина альфа и на 0,1 г/дл в группе дарбэпоэтина альфа, $p = 0,032$). С учетом того, что при использовании эритропоэтинов увеличение уровня гемоглобина происходит постепенно, в клинической практике чаще используют переливание эритроцитной массы. Литературные данные свидетельствуют о том, что при применении в анализируемом режиме эпоэтина альфа потребность в проведении заместительной гемотрансфузионной терапии была у 13,9 % пациентов, в то время как необходимость переливания эритроцитной массы составила 22,5 % наблюдений в группе дарбэпоэтина альфа ($p = 0,026$). Однако данные литературных обзоров, свидетельствующие о преимуществе в клинической эффективности эпоэтина альфа или дарбэпоэтина альфа при терапии анемии, индуцированной химиотерапией у взрослых больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, разноречивы. В систематическом обзоре С.А. Forbes et al., 2014 [34] проанализированы результаты лечения анемии при злокачественных новообразованиях различными ЭСП. Авторами сделан вывод о недостаточном количестве наблюдений для проведения корректного сравнения и оценке эффективности между эпоэтином альфа и дарбэпоэтином альфа. В систематическом обзоре и метаанализе Crathorne L. et al., 2016 [35] была продемонстрирована целесообразность применения ЭСП при анемии у онкологических больных. Выделить наиболее эффективный рчЭПО клинически не представлялось возможным.

Таким образом, на основании проведенного обзора литературы были сделаны выводы о равной клинической эффективности и безопасности применения:

- эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю и дарбэпоэтина альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 нед,

- эпоэтина альфа 12000 МЕ 3 раза в неделю и 40000 МЕ 1 раз в неделю.

По результатам фармакоэкономического анализа было установлено, что применение препарата эпоэтин альфа при лечении анемии у взрослых больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями позволяет экономить бюджетные средства по сравнению с препаратом дарбэпоэтин альфа (табл. 6).

Общие затраты на терапию 1 онкологического пациента с анемией меньше при применении эпоэтина альфа (Эральфона®) – 131 609 руб. по сравнению с дарбэпоэтином альфа (Аранеспом®) – 245 159,2 руб. Экономия составила 113 550,2 руб. (–46 %) из расчета на курс терапии 1 пациента.

Таким образом, анализ чувствительности показал, что модель сохраняет свою устойчивость, демонстрируя стабильность полученных в ходе фармакоэкономического анализа данных. Лечение анемии эпоэтином альфа является доминантным при значительных изменениях исходных параметров цены на исследуемые препараты при изменении нормативов затрат на лечение 1 случая в условиях реальной клинической практики на территории Российской Федерации, оцененной в ходе опроса экспертов.

Заключение

Современное противоопухолевое лечение благодаря интенсивности и молекулярно-биологической направленности позволяет добиться более высокой эффективности и теоретически снизить частоту осложнений. Притом что повышение эффективности в современной онкологии действительно существует, снижение частоты осложнений, к сожалению, далеко от реальности. Во многом проблемы диагностики, лечения и мониторинга осложнений противоопухолевого лечения связаны с воздействием на сложные физиологические процессы, протекающие в организме онкологического больного.

На сегодняшний день, по данным большинства исследований, наиболее частыми осложнениями противоопухолевой терапии являются гематологические, в частности – анемии [46]. В клинической практике для коррекции этого вида осложнений применяют гемотрансфузии, рекомбинантные человеческие эритропоэтины, кофакторы, стимулирующие гемопоэз (препараты железа, витамины и др.). Тем не менее их общая эффективность при лечении анемии на фоне химиотерапии не приносит желаемых результатов в связи с низкой эффективностью. Связано это с тем, что лечение анемии, индуцированной химиотерапией, должно строиться на основании идеологии восстановления уровня гемоглобина за счет рекомбинантного человеческого эритропоэтина или гемотрансфузий [47]. В работе Снегового А. В., 2017, куда были включены данные пациентов, получавших химиотерапию, показано, что перед началом химиотерапии у большинства из них отмечалась анемия 1-й степени, и только 79 % этих больных получили рчЭПО и гемотрансфузии, т. е. профилактика развития анемии сегодня не рассматривается врачом как необходимость ее коррекции. Автором доказана важность этого аспекта, поскольку у 53 % больных к 3-му курсу химиотерапии тяжесть анемии 1-й степени увеличилась до 2–3-й степени, и только 58 % пациентов смогли выполнить запланированную программу противоопухолевого лечения. Выявлена взаимосвязь между анемией и отсрочкой курса ($p < 0,05$) и показано, что с увеличением степени тяжести анемии снижается вероятность достижения объективного ответа на лечение ($p < 0,05$), и анемия имеет очень высокий факторный вес (0,153) влияния на прогрессирование ($p < 0,05$) [48]. В недавно опубликованном исследовании было показано, что снижение уровня гемоглобина ниже 12 г/дл приводит к увеличению частоты отсрочки курса – на 28,7 %, а редукции дозы – на 16,9 % [49]. В других многочисленных исследованиях с помощью многофакторного анализа также подтверждена связь низких показателей гемоглобина и/или гипоксии опухолевой ткани с ухудшением прогноза и общей выживаемости при многих типах опухолей [9]. Наибольшее число гемотрансфузий по литературным данным, проводится при анемии 3-й степени [47, 48]. Заместительный эффект гемотрансфузий является нестойким и требует в данной ситуации повторных переливаний. Если учесть, что гемотрансфузии могут негативно влиять на общую выживаемость онкологических больных, что было доказано в 2 крупных исследованиях, Dahanca 5 и Dahanca 7, этот метод лечения анемии, индуцированной химиотерапией, требует серьезных ограничений [15].

Современная стратегия лечения анемии не должна определяться только восполнением уровня гемоглобина при достижении его критических концентраций (2–3–4-я степень анемии), а должна рассматриваться как активная профилактика снижения уровня гемоглобина. Применение рекомбинантных форм челове-

ческого эритропоэтина и внутривенных форм препаратов железа должны быть наиболее востребованными методами коррекции в повседневной практике. Наибольшую эффективность от применения рчЭПО можно ожидать при 2-й степени анемии, учитывая высокую частоту гипопроодукции эндоЭПО. Однако вопрос рациональности назначения и эффективности рчЭПО для анемий 1-й и 3-й степени остается открытым и активно изучается в литературе. Необходимо использование различных моделей, которые предсказывают развитие тяжелой степени анемии, что позволяет планировать схему и режим лечения в каждом конкретном случае, а также выделять группу риска, угрожаемую по развитию анемии тяжелой степени у онкологических больных [50].

Высокая стоимость комплексной терапии анемии, социальная значимость онкологических заболеваний обуславливают необходимость фармакоэкономического анализа применения зарегистрированных в России ЭСП и оптимизации имеющихся схем лечения анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями с целью снижения затрат бюджета здравоохранения. В настоящем исследовании было проведено сравнение применения биологического аналога эпоэтина альфа отечественного производства (Эральфон®) и дарбэпоэтина альфа (Аранесп®).

Результаты проведенного анализа эффективности и безопасности показали, что есть данные, свидетельствующие о большей скорости прироста уровня гемоглобина у пациентов, получающих эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю по сравнению с дарбэпоэтином альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 нед. Также были сделаны выводы о равной клинической эффективности и безопасности применения эпоэтина альфа 12 000 МЕ 3 раза в неделю и 40 000 МЕ 1 раз в неделю. Собранные данные по реальной практике ведения онкологических пациентов с анемией в Российской Федерации показали, что с учетом необходимости корректировки получаемой дозы ЭСП с коротким периодом действия (Эральфон 12 000 МЕ 3 раза в неделю) с клинической точки зрения более удобен, так как позволяет добиться максимального эффекта с развитием минимального количества НЯ. При этом общие затраты на терапию 1 онкологического пациента с анемией меньше при применении эпоэтина альфа (Эральфон®).

Вывод

С точки зрения фармакоэкономического анализа, лечение анемии препаратом отечественного производства эпоэтин альфа (Эральфон®) предпочтительно по сравнению с препаратом дарбэпоэтин альфа (Аранесп®) у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями в условиях реальной клинической практики на территории Российской Федерации, так как позволяет повысить число пролеченных пациентов при снижении затрат.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Roé E., García Muret M.P., Marcuello E. et al. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(3):429–37. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.04.062. PMID: 16908348.
- Herrstedt J. Supportive Care and Palliative Care—Cooperation or Competition? International Symposium on Supportive Care in Cancer, Miami, USA, June 26–28, 2014.
- Снеговой А.В., Давыдов М.И. Современные возможности поддерживающей терапии лекарственного противоопухолевого лечения. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина* 2016;27(2):5–17. [Snegovoy A.V., Davydov M.I. Modern possibilities of maintenance therapy in antitumor treatment. *Vestnik RONTС im. N.N. Blokhina* = *Bulletin of the N.N. Blokhin RORC* 2016;27(2):5–17 (In Russ.)].
- Metcalf D. Concise review: hematopoietic stem cells and tissue stem cells: current concepts and unanswered questions. *Stem Cells* 2007;25(10):2390–5. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0544. PMID: 17690176.
- Снеговой А.В., Ааро М., Давиденко И.С. и др. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных. *Злокачественные опухоли* 2015;4s:316–26. [Snegovoy A.V., Aapro M., Davidenko I.S. et al. Practical recommendations for anemia treatment in cancer patients. *Zlokachestvennyye opukholi* = *Malignant tumors* 2015;4s:316–26 (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-316-326.
- Kreys E.D., Koeller J.M. Documenting the Benefits and Cost Savings of a Large Multistate Cancer Pathway Program From a Payer's Perspective. *J Oncol Pract* 2013;9(5):e241–7. DOI: 10.1200/JOP.2012.000871. PMID: 23943896.
- Coleman R.E., Abrahamsson P.-A., Hadji P. *Handbook of cancer-related bone disease*. Bristol, UK: BioScientifica Ltd., 2010; 231 p.
- Maddens S., Charruyer A., Plo I. et al. Kit signaling inhibits the sphingomyelin-ceramide pathway through PLC gamma 1: implication in stem cell factor radioprotective effect. *Blood* 2002;100(4):1294–301. PMID: 12149210.
- Schwab M., Zanger U.M., Marx C. et al. German 5-FU Toxicity Study Group. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2131–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4182. PMID: 18299612.
- Food and Drug Administration. Jevtana (cabazitaxel) Injection Label Information. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/2010231bl.pdf. Accessed November 12, 2015.
- Food and Drug Administration. Taxotere (docetaxel) Injection Label Information. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020449s0591bl.pdf. Accessed November 12, 2015.
- Food and Drug Administration. Xtandi (enzalutamide) Capsules Label Information. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/2034151bl.pdf. Accessed November 12, 2015.
- Groopman J., Itri L. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Nat Cancer Inst* 1999;91(19):1616–34. DOI: 10.1093/jnci/91.19.1616. PMID: 10511589.
- Zhang G., Yang P., Guo P. et al. Unraveling the mystery of cancer metabolism in the genesis of tumor-initiating cells and development of cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013;1836(1): 49–59. DOI: 10.1016/j.bbcan.2013.03.001. PMID: 23523716.
- Caro J.J., Salas M., Ward A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91(12):2214–21. DOI: 10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2214::AID-CNCR1251>3.0.CO;2-P. PMID: 11413508.
- URL: <http://www.ncagip.ru/medical-services/price/trasfusion.php>. Дата обращения 30.07.2016.
- Hoff C.M., Lassen P., Eriksen J.G. et al. Does transfusion improve the outcome for HNSCC patients treated with radiotherapy? Results from the randomized DAHANCA 5 and 7 trials. *Acta Oncologica* 2011;50(7):1006–14. DOI: 10.3109/0284186X.2011.592650. PMID: 21790306.
- Blajchman M.A. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? *Hematology* 2005;10(Suppl 1):208–14. DOI: 10.1080/10245330512331390447. PMID: 16188675.
- Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):708–714. DOI: 10.1093/jnci/djj189. PMID: 16705125.
- Bennett C.L., Silver S., Djulbegovic B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914–24. DOI: 10.1001/jama.299.8.914. PMID: 18314434.
- Glaspy J., Crawford J., Vansteenkiste J. et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010;102(2):301–15. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605498. PMID: 20051958.
- Glaspy J., Osterborg A., Ludwig H. et al. Evaluation of the association between (Hb) events and safety outcomes in cancer patients with chemotherapy induced anemia: an integrated analysis of patient-level data from 6 randomized, placebo-controlled trials of darbepoetin. *Eur J Cancer Supplements* 2007;5(4):147–8. DOI: 10.1016/s1359-6349(07)70639-0.
- Ludwig H., Crawford J., Osterborg A. et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2838–47. DOI: 10.1200/jco.2008.19.1130. PMID: 19380447.
- Oncologic Drug Advisory Committee (ODAC) Meeting Information Package. Darbepoetin alfa (BLA#103951) and Epoetin alfa (BLA#103234). URL: <http://www.scribd.com/doc/1117102/US-Food-and-Drug-Administration-20074301b20101-Amgen>.
- Tonelli M., Hemmelgarn B., Reiman T. et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(11):E62–E71. DOI: 10.1503/cmaj.090470. PMID: 19407261.
- Glaspy J., Osterborg A., Ludwig H. et al. Evaluation of the association between (Hb) events and safety outcomes in cancer patients with chemotherapy induced anemia: an integrated analysis of patient-level data from 6 randomized, placebo-controlled trials of darbepoetin. *Eur J Cancer Supplement* 2007;5(4):147–8. DOI: 10.1016/s1359-6349(07)70639-0.
- Delarue R., Haioun C., Coiffier B. et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl 15):9048. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.9048.
- Technology appraisals: Guidance development Equality impact assessment for the multiple technology appraisal of erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating cancer-treatment induced anaemia (including review of TA142). URL: www.nice.org.uk. Issue date: November 2014.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in

- Oncology: Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. National Comprehensive Cancer Network, 2017. Version 1.2018; Fort Washington, PA.
30. Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Ларионова В.Б. и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. М.: АБВ-пресс, 2017. С. 11. [Snegovoy A.V., Kononenko I.B., Larionova V.B. et al. Clinical recommendations protocols of maintenance therapy in oncology. Moscow: ABV-press, 2017. P. 11 (In Russ.)].
 31. Федеральный закон от 05.04.2013 г. № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд». [Federal law No. 44-FZ dated April 5, 2013 "On the contract system in government procurement of goods and services for state and municipal needs" (In Russ.)].
 32. Приказ Министерства экономического развития РФ от 25.03.2014 г. № 155 «Об условиях допуска товаров, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных». [Order of the Ministry of Economic Development of the Russian Federation No. 155 dated March 25, 2014 "On the terms of admission of the goods produced in foreign countries to government procurement of goods and services for state and municipal needs". (In Russ.)].
 33. Постановление Правительства Российской Федерации от 05.02.2015 г. № 102 «Об ограничениях и условиях допуска отдельных видов медицинских изделий, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд». [Decree of the Russian Federation Government No. 102 dated February 5, 2015 "On the limitations and terms of admission of particular medical products produced in foreign countries to government procurement of goods and services for state and municipal needs" (In Russ.)].
 34. Forbes C.A., Worthy G., Harker J. et al. Dose efficiency of erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review. *Clin Ther* 2014;36(4):594–610. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.02.007. PMID: 24656152.
 35. Crathorne L., Huxley N., Haasova M. et al. The effectiveness and cost-effectiveness of erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating cancer treatment-induced anaemia (including review of technology appraisal no. 142): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2016;20(13):1–588. DOI: 10.3310/hta20130. PMID: 26907163
 36. Gabrilove J.L., Cleland C.S., Livingston R.B. et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19(11):2875–82. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.11.2875. PMID: 11387360.
 37. Pashos C.L., Larholt K., Fraser K.A. et al. Outcomes of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients with chemotherapy-induced anemia. *Support Care Cancer* 2012;20(1):159–65. DOI: 10.1007/s00520-010-1083-7. PMID: 21359879.
 38. Steensma D.P., Dakhil S.R., Novotny P.J. et al. A randomized comparison of once weekly epoetin alfa to extended schedule epoetin or darbepoetin in chemotherapy-associated anemia. *Am J Hematol* 2015;90(10):877–81. DOI: 10.1002/ajh.24110. PMID: 26149465.
 39. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. 3-е изд., доп., с приложениями. М.: НЬЮДИАМЕД; 2008, 226–9. [Vorobyev P.A., Avksentieva M.V., Borisenko O.V. et al. Clinical and economic analysis. 3rd ed., supplemented, with applications. Moscow: NEWDIAMED, 2008:226–9 (In Russ.)].
 40. Постановление Правительства Москвы от 24 февраля 2010 г. №163-ПП «Об установлении торговых надбавок к ценам на лекарственные средства, включенные в перечень ЖНВЛП». [Decree of the Moscow Government No. 163-PP dated February 24, 2010 "On the establishment of resale markups for drugs included into the list of vital and essential medicines" (In Russ.)].
 41. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата Аранесп®. Государственный реестр лекарственных средств. Официальный сайт [Электронный ресурс]. Дата обращения: 24.10.2017 г. [Medication package insert for Aranesp®. State Register of Medicines. Official website [Electronic source]. Accessed 24.10.2017. (In Russ.)].
 42. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата Эраalfон®. Государственный реестр лекарственных средств. Официальный сайт, [электронный ресурс]. Дата обращения: 24.10.2017 г. [Medication package insert for Eralfon®. State Register of Medicines. Official website, [Electronic source]. Accessed 24.10.2017. (In Russ.)].
 43. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательно-го медицинского страхования города Москвы на 2017 год от 29.12.2016 г., Московский городской фонд обязательного медицинского страхования. [Tariff agreement regulating the remuneration for medical care provided under the territorial program of compulsory medical insurance in Moscow city for 2017 dated December 29, 2016; Moscow City Fund of compulsory medical insurance. (In Russ.)].
 44. Приложение № 6 к Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год от 29.12.2016 г., Московский городской фонд обязательного медицинского страхования. [Appendix No. 6 to the tariff agreement regulating the remuneration for medical care provided under the territorial program of compulsory medical insurance in Moscow city for 2017 dated December 29, 2016; Moscow City Fund of compulsory medical insurance. (In Russ.)].
 45. Приложение № 8.1 к Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год от 29.12.2016 г., Московский городской фонд обязательного медицинского страхования. [Appendix No. 8.1 to the tariff agreement regulating the remuneration for medical care provided under the territorial program of compulsory medical insurance in Moscow city for 2017 dated December 29, 2016; Moscow City Fund of compulsory medical insurance. (In Russ.)].
 46. Rashid N., Koh H.A., Baca H.C. et al. Clinical Impact of Chemotherapy-Related Adverse Events in Patients with Metastatic Breast Cancer in an Integrated Health Care System. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21(10):863–71. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.10.863. PMID: 26402387.
 47. Ludwig H., Aapro M., Bokemeyer C. et al. A European patient record study on diagnosis and treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Support Care Cancer* 2014;22(8):2197–206. DOI: 10.1007/s00520-014-2189-0. PMID: 24659244.
 48. Снеговой А.В. Рациональная тактика поддерживающей терапии лекарственного противоопухолевого лечения. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. [Snegovoy A.V. Rational tactics of maintenance therapy in antitumor treatment. Diss. ... D. of Medicine. Moscow, 2017 (In Russ.)].
 49. Repetto L., CIPOMO investigators. Incidence and clinical impact of chemotherapy induced myelotoxicity in cancer patients: an observational retrospective survey. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;72(2):170–9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.03.004. PMID: 19406660.
 50. Avila M.A., Berasain C., Torres L. et al. Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;33(6):907–14. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80122-1. PMID: 11131452.

Вклад авторов

В.Б. Ларионова: концепция, дизайн, написание статьи, окончательное одобрение рукописи;

И.С. Крысанов: дизайн, проведение статистического анализа, участие в написании статьи;

А.В. Снеговой: сбор данных, ведение больных, предоставление материалов, проведение статистического анализа, участие в написании статьи;

П.А. Зейналова: интерпретация данных, участие в написании статьи;

В.С. Крысанова: проведение статистического анализа, участие в написании статьи;

В.Ю. Ермакова: проведение статистического анализа, участие в написании статьи.

Authors' contributions

V.B. Larionova: concept, design and article writing, final approval of the article;

I.S. Krysanov: design, statistical analysis, article writing;

A.V. Snegovoy: data collection, management of patients, provision of materials, statistical analysis, article writing;

P.A. Zeynalova: interpretation of data, article writing;

V.S. Krysanova: statistical analysis, article writing;

V.Yu. Ermakova: statistical analysis, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 09.05.18. **Принята к публикации:** 29.05.18.

Article received: 09.05.18. **Accepted for publication:** 29.05.18.