№1 Том4 2016

Фармакоэкономика
теория и практика

www.pharmacoeconom.com

Pharmacoeconomics
theory and practice

№1 Volume4 2016

- МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ
- РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
- МАТЕРИАЛЫ X НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»
  4-5 апреля 2016 г., г. Нижний Новгород

www.pharmacoeconom.com

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ГРАНУЛОЦИТАРНЫХ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В УСЛОВИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Куликов А.Ю.[1], Угрехелидзе Д.Т.[1], Ларионова В.Б.[2], Снеговой А.В.[2]

[1]ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
[2]Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва

Резюме:
В рамках данной работы было проведено фармакоэкономическое исследование профилактики фебрильной нейтропении препаратами гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. Сравнивались четыре схемы профилактики препаратами Г-КСФ: липэгфилграстим, пэгфилграстим, филграстим, ленограстим. В результате было установлено, что профилактика липэгфилграстимом характеризуется наименьшим коэффициентом «затраты-эффективность» (217 352 руб.) по сравнению с профилактикой пэгфилграстимом (342 748 руб.), филграстимом (302 077 руб. для 11 дней профилактики), ленограстимом (788 582 руб. для 11 дней профилактики) к концу 1 года профилактики. С точки зрения анализа «влияния на бюджет» на конец 1 года при расчетах на 1 пациента наименее затратной схемой оказалась профилактика липэгфилграстимом (211 484 руб). Затраты в группе пэгфилграстима составили 314 986 руб, затраты в группе филграстима (курс лечения 11 дней) – 264 620 руб., затраты в группе ленограстима (курс лечения 11 дней) – 690 798 руб. С точки зрения фармакоэкономического анализа профилактика фебрильной нейтропении липэгфилграстимом по сравнению с другими препаратами Г-КСФ (пэгфилграстим, филграстим, ленограстим) предпочтительна к применению, так как позволяет повысить число пациентов, успешно ответивших на профилактику фебрильной нейтропении при снижении затрат по сравнению с другими препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

***Ключевые слова**: анализ эффективности, анализ затрат, анализ «затраты-эффективность», анализ «влияния на бюджет», фебрильная нейтропения, гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, липэгфилграстим, пэгфилграстим, филграстим, ленограстим, фармакоэкономика, клинико-экономический анализ.*

Введение

Химиотерапия является неотъемлемой частью современной терапии пациентов с онкологическими заболеваниями. Вместе с тем, химиотерапия обладает значительным недостатком в виде серьёзных побочных эффектов. Одним из наиболее опасных для жизни осложнений цитостатической терапией является фебрильная нейтропения. Согласно практическим рекомендациям по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении в Российской Федерации, термином фебрильная нейтропения обозначают повышение температуры, измеренной в аксилярной

Области более 38,0°С на протяжении часа и более при абсолютном числе нейтрофилов крови менее 0,5x10^9/л (менее 500кл/мкл) [4].

Несмотря на достигнутые значительные успехи в профилактике и лечении, фебрильная нейтропения (ФН) остается одним из наиболее опасных для жизни осложнений химиотерапии злокачественных опухолей, ограничивающим планируемую интенсивность противоопухолевой химиотерапии и, как правило, требующим отсрочки проведения очередного курса лечения или снижения доз цитостатиков, что сказывается на эффективности противоопухолевого лечения [3,6]. У пациентов, на фоне нейтропении значительно возрастает риск развития инфекций. Максимальный риск отмечается у пациентов с нейтропенией IV степени тяжести, и особенно у тех пациентов, у которых АЧН составляет менее 0,1 x 10^9/л. Высоким является риск развития инфекционных осложнений у пациентов с нейтропенией III степени, а также у пациентов, у которых происходит быстрое сокращение числа нейтрофилов. Риск развития инфекционных осложнений возрастает по мере увеличения степени тяжести и продолжительности нейтропении. Фебрильная нейтропения, развивающаяся на фоне химиотерапии, требует госпитализации пациента, назначения антибиотиков и сопровождается задержкой очередного курса химиотерапии или сокращением дозы химиопрепаратов, что снижает эффективность лечения, качество жизни пациентов и может приводить к смерти больных [5,8,27].

Основным методом предотвращения развития фебрильной нейтропении или сокращения длительности нейтропении после цитостатической терапии является назначение с профилактической целью гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) - белков, специфически стимулирующих клетки-предшественники гемопоэза миелоидной направленности и ускоряющих продукцию нормальных нейтрофилов [1,2,7,16,17,18,21].

Высокая стоимость комплексной терапии фебрильной нейтропении и социальная значимость онкологических заболеваний обуславливают необходимость фармакоэкономического анализа применения зарегистрированных в России препаратов Г-КСФ с целью снижения затрат бюджета здравоохранения и оптимизации имеющихся схем профилактики фебрильной нейтропении.

Куликов А. Ю. - тел.: (968) 879-88-02, e-mail: 7677041@mail.ru

www.pharmacoeconom.com

Цель исследования – определить наиболее предпочтительное с точки зрения фармакоэкономического анализа лекарственное средство, используемое при профилактике фебрильной нейтропении, на основании анализа «влияния на бюджет» и сравнения соотношения между затратами и эффективностью.

Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие задачи:

1. Сбор и анализ данных клинической практики использования препаратов колониестимулирующих факторов (липэгфилграстим, пэгфилграстим, филграстим и ленограстим) в профилактике фебрильной нейтропении.
2. Выбор критериев эффективности применения лекарственных средств липэгфилграстима, пэгфилграстима, филграстима и ленограстима в профилактике фебрильной нейтропении.
3. Анализ затрат при использовании сравниваемых схем профилактики фебрильной нейтропении.
4. Проведение следующих методов в рамках фармакоэкономического исследования: анализ «затраты-эффективность», анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности.

Актуальность данной работы состоит в том, что данное исследование является первым сравнительным фармакоэкономическим анализом применения в профилактике фебрильной нейтропении одновременно четырех препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (липэгфилграстим, пэгфилграстим, филграстим, ленограстим). В результате данного фармакоэкономического исследования была построена аналитическая модель в формате Microsoft Excel 2013, позволяющая проводить как на федеральном, так и на региональном уровне компьютерное моделирование клинико-экономических последствий принятых решений в области выбора лекарственных средств для профилактики фебрильной нейтропении с помощью современных методов фармакоэкономического анализа.

Объекты исследования:

1. липэгфилграстим (Лонквекс) - Г-КСФ длительного действия
2. пэгфилграстим (Неуластим®) - Г-КСФ длительного действия
3. филграстим (Граноген®, Теваграстим, Иммуграст®, Зарсио, Лейкостим®, Лейцита, Миеластра, Нейпоген®, Нейтростим, Филегрим®, Филграстим, Филграстим-Нанолек, Нейпомакс®) - Г-КСФ короткого действия
4. ленограстим (Граноцит® 34) - Г-КСФ короткого действия

Анализ эффективности

На первом этапе данного исследования был проведен информационный поиск с использованием данных крупнейших библиографических баз: Medline, Medscape, PubMed, Cochrane Library, в базе данных «Российская медицина» Центральной научной медицинской библиотеки Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, научной электронной библиотеки elibrary.ru, свободных поисковых ресурсах таких как Yandex, Google. Поисковый запрос включал термины: «нейтропения», «нейтропения, вызванная химиотерапией», «фебрильная нейтропения», «абсолютное число нейтрофилов», «гранулоцитарный колониестимулирующий фактор», «липэгфилграстим», «пэгфилграстим», «филграстим», «ленограстим», а также переводы данных терминов на английском языке. В результате проведенного информационного поиска был отобран мета-анализ «Meta-analysis and indirect treatment comparison of lipegfilgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia» под авторством T.C. Bond, U. Mueller, G. Barnes, R. Gennero, B. Tang, L. Schwartzberg [44]. Следует отметить, что данная работа представляет собой единственный опубликованный мета-анализ, в котором статистически обоснованно и с высокой степенью достоверности результатов была сопоставлена эффективность профилактики Г-КСФ длительного действия (липэгфилграстим, пэгфилграстим) и Г-КСФ короткого действия (филграстим с продолжительностью профилактики 11 дней). В ходе данного мета-анализа был проведен расширенный информационный поиск по базе данных MEDLINE и EMBASE. Было отобрано 24 исследования, посвященных эффективности и безопасности препаратов Г-КСФ, где показателем эффективности служила частота возникновения фебрильной нейтропении в популяции больных, проходящих химиотерапию (см. таблицу 1).

Авторы руководствовались следующими критериями включения исследований в мета-анализ:

- Проспективный дизайн исследования
- Рандомизированное исследование
- Двойное-слепое исследование или слепое исследование со стороны экспертов, оценивающих клинический результат
- Достаточный размер выборки
- Достаточная детализация в описании групп пациентов
- Сопутствующая терапия была сопоставима во всех группах
- Дальнейшее наблюдение по крайней мере за 80% пациентов

Исследования применения К-ГСФ для мобилизации периферических стволовых клеток крови, мобилизации стволовых клеток костного мозга, а также исследования в популяции детей не учитывались.

Сокращения: ЛХ - лимфома Ходжкина, ЛИП – липэгфилграстим, МРЛ – мелкоклеточный рак легкого, Н/Д – недостаточно данных, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, НХЛ - неходжкинская лимфома, ОЛ – отсутствие лечения, ПЛА – плацебо, ПЭГ –пэгфилграстим, ФИЛ - филграстим

Основываясь на данных исследований Bönig H. et al. 2001, Hüttmann A. et al. 2005, Ria R. et al. 2010, Lefrère F. et al. 1999, согласно которым эффективность ленограстима и филграстима сопоставима, было принято допущение считать эффективность филграстима и ленограстима одинаковой [41,42,49,50]. Также, в ходе анализа эффективности было принято допущение, согласно которому эффективность лекарственных препаратов каждого международного непатентованного названия были одинаковы.

Использование в настоящем фармакоэкономическом исследовании схемы применения филграстима и ленограстима с продолжительностью курса профилактики 11 дней обосновывалось рекомендациями Европейской Организации Исследований и Лечения Рака (EORTC) согласно которым рекомендуется вводить Г-КСФ ежедневно спустя 24-72 часа после химиотерапии до восстановления абсолютного числа нейтрофилов, что, как правило, занимает 10-11 дней [46].

На основании проведенного информационного поиска был определен критерий эффективности, позволяющий провести фармакоэкономическую оценку применения сравниваемых технологий здравоохранения в профилактике фебрильной нейтропении. В данном исследовании этим критерием является доля пациентов, успешно ответивших на профилактику фебрильной нейтропении. На рисунке 1 отображено соотношение данных показателей для различных схем профилактики применительно к временному горизонту исследования, равному 1 года, из расчета на лечение одного пациента [44]. Горизонт 1 исследования в 1 год выбран по причине того, что именно он является наиболее приемлемым с точки зрения формирования бюджета системы здравоохранения.

Анализ затрат

В ходе проведения данного исследования были определены значения составляющих анализа затрат при применении липэгфилграстима в сравнении с применением других препаратов Г-КСФ.

В данном исследовании были учтены прямые затраты, включавшие в себя:

- Стоимость курса лечения препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (вместе с затратами на введение препарата)
- Стоимость лечения возникшего случая фебрильной нейтропении
- Затраты на купирование побочных эффектов, связанных с приемом препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

В качестве источника данных цен на препараты Г-КСФ были использованы средние тендерные цены на исследуемые препараты за период с 1 января 2012 года по 14 декабря 2015 года (база данных «Мониторинг тендерных закупок» информационно-аналитической системы «Headway Company»). Выбор уровня средних тендерных цен представляется наиболее подходящим, так как показывает реальную практику государственных закупок препаратов Г-КСФ. Расчет тендерных цен проводили на основе результатов аукционов, проведенных в 76 регионах Российской Федерации. Кроме того, для препаратов, входящих в перечень ЖНВЛП, были проведены дополнительные расчеты с учетом зарегистрированных предельных отпускных цен производителей. Число введений и число флаконов на прием в течение исследуемого времени были рассчитаны в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

www.pharmacoeconomics.com

Таблица 1. Данные об исследованиях, включенных в мета-анализ.

Исследование	Группы сравнения	Возраст	Вид опухоли	Женский пол (%)	Степень / **стадия**	Режим химиотерапии	Число циклов	Ранее получали химиотерапию (%)
Липэгфилграстим и Пэгфилграстим								
Buchner 2014 [19]	ЛИП и ПЭГ	18 +	Грудь	99%	Высокий риск II - IV	DD	4	0%
Bondarenko 2013 [20]	ЛИП и ПЭГ	18 +	Грудь	100%	II - IV	DD	4	0%
Липэгфилграстим и плацебо/отсутствие лечения								
XM22-04 [51]	ЛИП и ПЛА/ОЛ	18+	НМРЛ	86%	IIIb-IV	PE	4	0%
Пэгфилграстим и Филграстим								
Green 2003 [24]	ПЭГ и ФИЛ	30-75	Грудь	99%	Высокий риск II-IV	DD	4	28%
Grigg 2003 [26]	ПЭГ и ФИЛ и ПЛА	60-82	НХЛ	47%	I-IV	CHOP	6	15%, 43%, 22%
Holmes II 2002 [25]	ПЭГ и ФИЛ	18+	Грудь	100%	Высокий риск II-IV	DD	4	80%, 91%
Holmes III 2002 [47]	ПЭГ и ФИЛ	>18	Грудь	99%	Высокий риск II-IV	DD	4	12%,9%
Park 2013 [23]	ПЭГ и ФИЛ	18+	Грудь	100%	Высокий риск II-III	TAC	6	Н/Д
Shi 2013 [39]	ПЭГ и ФИЛ	18-70	Солидная, НХЛ	61%	I-IV	PC, AC, PA, CHOP	1	0%
Vose 2003 [22]	ПЭГ и ФИЛ	18+	НХЛ, ХЛ	40%	I-IV	ESHAP	2	100%, 100%
Balducci 2007 [45]	ПЭГ (первичная) и ПЭГ (вторичная)	65+	Солидная, НХЛ	Солидная: 66% НХЛ: 53%	Все	CHOP, CNOP, EPOCH	6	Н/Д
Hecht 2010 [28]	ПЭГ и ПЛА	18-87	Колоректа-льная	33%	Выявлены метастазы	FOLFOX4, FOLFIRI, FOIL	4	Н/Д
Kosaka 2015 [30]	ПЭГ и ПЛА	26-69	Грудь	100%	I-III	TC	4-6	0%
Vogel 2005 [31]	ПЭГ и ПЛА	>18	Грудь	99%	Н/Д	Доцетаксел	4	64%, 67%
Филграстим и Плацебо/Отсутствие лечения								
Crawford 1991/2005 [43,48]	ФИЛ и ПЛА	31-80	МРЛ	35%	Недавно выявленная	CDE	6(1)	0%
del Giglio 2008 [29]	ФИЛ и ФИЛ (XM02) и ПЛА	18+	Грудь	99%	Высокий риск II-IV	DD	4	0%
Doorduijn 2003 [32]	ФИЛ и ПЛА	65-90	НХЛ	45%	Недавно выявленная, агрессивная II-IV	CHOP	6/8	0%
Fossa 1998 [33]	ФИЛ и ПЛА	16-65	Половые клетки	Н/Д	Неблагоприятный прогноз	BEP/EP, BOP/VIP-B	6	0%
Muhonen 1996 [34]	ФИЛ и ПЛА/ОЛ	18-70	Грудь	100%	Выявлены метастазы	MMM	6	Н/Д
Osby 2003 [35]	ФИЛ и ПЛА/ОЛ	60-86	НХЛ	47%	Высокий риск II-IV	CHOP, CNOP	8	0%
Pettengell 1992 [36]	ФИЛ и ПЛА/ОЛ	16-71	НХЛ	34%	Высокий риск II-IV	VAPEC-B	11	0%
Romieu 2007 [37]	ФИЛ и ПЛА/ОЛ	65-77	Грудь	100%	Высокий риск II-III	FEC-100	4-6	0%
Trillet-Lenior 1993 [38]	ФИЛ и ПЛА/ОЛ	Н/Д	МРЛ	31%	Ограниченная или обширная	CDE	6	0%
Zinzani 1997 [40]	ФИЛ и ПЛА/ОЛ	60-82	НХЛ	57%	Высокий риск II-IV	VNCOP-B	2-4	0%

www.pharmacoeconom.com

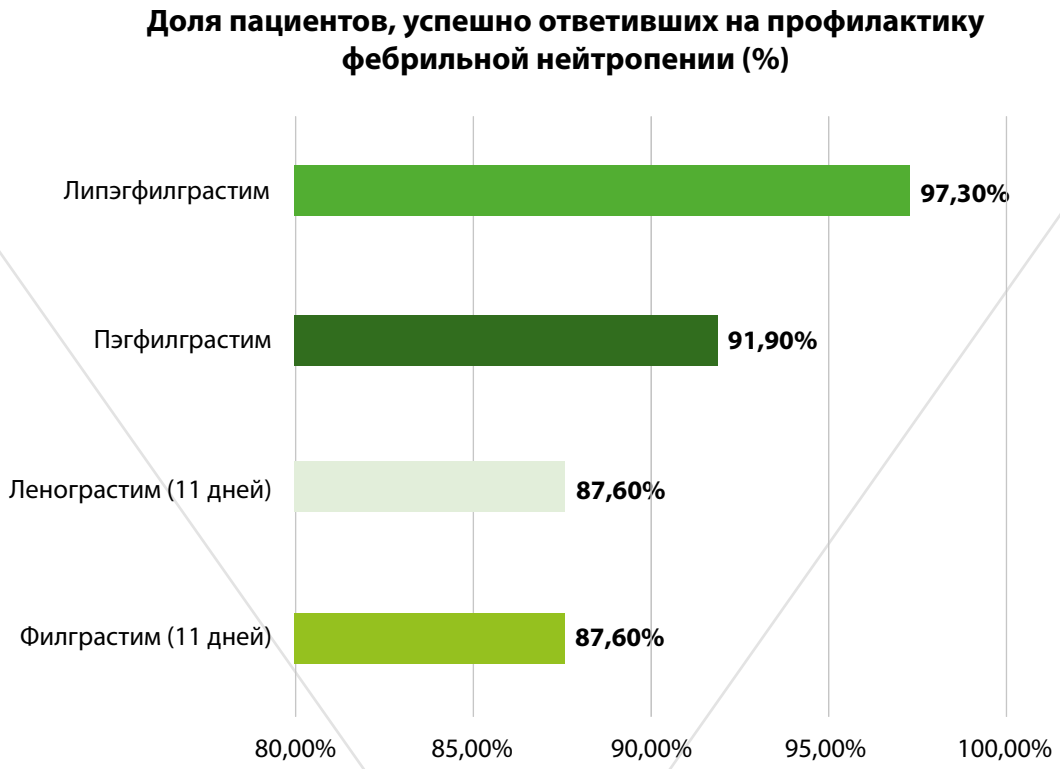

Рисунок 1. Результат анализа эффективности.

Таблица 2. Затраты на препараты Г-КСФ.

МНН	Средняя цена за упаковку по контракту, руб.	Средняя стоимость 1 млн МЕ, руб.	Затраты, связанные с введением ЛС, руб.	Суммарная стоимость, руб.
Липэгфилграстим	49 129	-	132	49 261
Пэгфилграстим	67 439	-	132	67 571
Филграстим (11 дней)	26 027	115	1454	45 662
Ленограстим (11 дней)	53 041	316	1454	157 041

Стоимость курса лекарственных средств филграстима и ленограстима была рассчитана для курса продолжительностью 11 дней, в соответствии, с чем требовалось 11 инъекций (1 инъекция в день) указанных лекарственных средств в суточной дозировке 0,5 млн. МЕ на кг веса пациента для лекарственных средств филграстима и 0,64 млн. МЕ на кг веса пациента для ленограстима. Затраты на введение лекарственных средств рассчитывались по данным тарифов ФОМС по графам «Внутримышечная подкожная инъекция» (36 руб.) и «Инъекции лекарственных веществ» (96 руб.) с учетом частоты приема препарата.

Было сделано допущение, что средний вес больных в популяции составляет 70 кг. Значение курсов химиотерапии в год в мета-анализе составляет 4 курса в год, следовательно, частота приема препаратов Г-КСФ в исследовании также составляет 4 курса в год [44].

В качестве источника данных о затратах на терапию фебрильной нейтропении были использованы данные Постановления Правительства Российской Федерации от 28 ноября 2014 г. № 1273 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов» [10]. В данном документе указана категория больных - агранулоцитоз с показателями нейтрофильных лейкоцитов крови 0,5х109/л и ниже. Согласно данному документу норматив финансовых затрат на единицу объема предоставления медицинской помощи для данной группы больных составил 119 808 рублей [10]. При расчетах данного вида затрат были учтены значения частоты развития ФН при профилактике различными Г-КСФ. Для липэгфилграстима частота равнялась 2,7%, для пэгфилграстима – 8,1%, для филграстима (11 дней) и ленограстима (11 дней) – 12,4% [44]. Также была учтена различная длительность госпитализации при терапии ФН препаратами Г-КСФ. Для липэгфилграстима она составила 6,35 дней, для пэгфилграстима – 8,10 дня, для филграстима и ленограстима - 8,23 дня [44].

Затраты на коррекцию побочных явлений были рассчитаны согласно данным о частоте побочных явлений, взятым из инструкций по применению всех препаратов, соответствующих МНН, а также исходя из регистрационных удостоверений препаратов в базе данных Европейского агентства по лекарственным средствам [11-14]. Стоимость купирования побочных явлений была рассчитана из данных за терапию одного клинического случая из Тарифов фонда Обязательного медицинского страхования, а также, с использованием базы данных цен на лекарственные средства www.pharmindex.ru. Следуем отметить, что в исследование были включены только те побочные явления, которые отмечены как частые или очень частые в инструкции по применению данных препаратов. Если же в инструкции не была указана частота данных явлений, то были использованы данные о частоте побочных эффектов из досье Европейского агентства по лекарственным средствам по рассматриваемому препарату [15].

Таблица 3. Результаты анализа затрат на профилактику и лечение фебрильной нейтропении на 1 человека за 1 год.

МНН	Затраты на Г-КСФ, руб	Затраты на лечение фебрильной нейтропении, руб.	Затраты на купирование побочные явления, руб.	Сумма затрат
Липэгфилграстим	197 044	14 273	167	211 484
Пэгфилграстим	270 284	43 922	780	314 986
Филграстим (11 дней)	182 646	67 364	14 609	264 620
Леноградстим (11 дней)	628 164	59 666	2 968	690 798

На основании полученных значений в рамках проведения анализа затрат было сделано заключение о том, что применение препарата липэгфилграстим является наименее затратной схемой профилактики фебрильной нейтропении по сравнению с другими препаратами Г-КСФ, обеспечивая экономию бюджетных средств на 1 человека в год в 103 502 рублей по сравнению с пэгфилграстимом, 53 136 рублей по сравнению с применением филграстима (11 дней), 479 314 рублей по сравнению с применением леноградстима (11 дней).

Анализ «затраты-эффективность»

Анализ «затраты-эффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis) используется для оценки стоимости единицы эффективности, представляемой сравниваемыми технологиями здравоохранения. Таким образом, данный вид фармакоэкономического анализа позволяет провести сравнение изучаемых технологий не только на основе итоговых значений анализа затрат, но и с помощью расчета коэффициента «затраты-эффективность». [9]

Коэффициент «затраты-эффективность» определяется по формуле:

$$CER = \frac{Cost}{Ef}$$

где CER – коэффициент «затраты-эффективность»; Cost – затраты на изучаемую технологию, руб.; Ef – показатель эффективности изучаемой технологии. Данный вид фармакоэкономического анализа позволяет определить, насколько затраты на ту или иную изучаемую технологию соответствуют ее эффективности, а также на основе полученных результатов выбрать наиболее предпочтительную с точки зрения фармакоэкономики альтернативу [9].

Как было отмечено выше, в качестве критерия эффективности была выбрана доля пациентов, успешно ответивших на профилактику фебрильной нейтропении к концу 1 года. Результаты проведенного анализа «затраты-эффективность» представлены в таблице 4.

При профилактике с использованием липэгфилграстима общая сумма затрат к концу 1-ого года оказалась ниже, чем при филграстиме (11 дней) на 53 136 руб. (на 20,1%). При этом эффективность профилактики выросла на 9,7%. Показатель CER на конец 1-ого года для липэгфилграстима составил 217 352 руб. за единицу эффективности по сравнению с филграстимом (профилактика 11 дней) – 302 077 руб. при расчете за 1 год. Для препарата пэгфилграстим значение коэффициента составляет 342 748 рублей. Для леноградстима (11 дней) данный показатель составил 788 582 рубля.

Таблица 4. Результаты анализа «затраты-эффективность».

МНН	Сумма затрат, руб.	Значения критерия эффективности, %	Коэффициент «затраты-эффективность» на 1 год терапии, руб.
Липэгфилграстим	211 099	97,30	**217 352**
Пэгфилграстим	314 601	91,90	**342 748**
Филграстим (11 дн.)	264 620	87,60	**302 077**
Леноградстим (11 дн.)	690 798	87,60	**788 582**

Таким образом, профилактика с использованием липэгфилграстима характеризуется меньшим значением коэффициента «затраты-эффективность» в сравнении со всеми препаратами Г-КСФ, следовательно, является доминантной технологией здравоохранения с позиции анализа «затраты-эффективность».

Анализ «влияния на бюджет»

Использование анализа «влияния на бюджет» подразумевает оценку всех видов расходов, связанных с внедрением новой схемы лечения относительно всех видов расходов уже существующей схемы лечения. Расчет расходов производился с использованием формулы:

$$BIA = Cost_1 - Cost_2 \text{, где}$$

$Cost_1$ - общая стоимость первого метода лечения (руб.);
$Cost_2$ - общая стоимость второго метода лечения (руб.);
BIA (Budget Impact Analysis) - результат анализа «влияния на бюджет» (руб.);

В ходе проведения настоящего исследования были определены значения составляющих анализа «влияния на бюджет» при применении липэгфилграстима в профилактике фебрильной нейтропении в сравнении с применением других Г-КСФ. Итоговое значение для каждой группы складывалось из затрат на препараты Г-КСФ, затрат на лечение возникших случаев фебрильной нейтропении, затрат на коррекцию побочных эффектов.

Был проведен анализ «влияния на бюджет» с точки зрения системы здравоохранения для профилактики фебрильной нейтропении по двум сценариям – текущая ситуация и моделируемая ситуация схем лечения. В модели предусмотрена возможность регулировать долю пациентов с той или иной схемой терапии и возможно задавать число больных. Временной горизонт анализа «влияния на бюджет» составил один год (табл. 5,6).

Таблица 5. Результаты анализа «влияния на бюджет» на одного пациента в год

Сценарии	Схема терапии	Доля пациентов	Затраты, руб.
Текущее распределение	Липэгфилграстим	1%	304 963
	Пэгфилграстим	5%	
	Филграстим (11 дней)	85%	
	Леноградстим (11 дней)	9%	
Моделируемое распределение	Липэгфилграстим	47%	262 466
	Пэгфилграстим	3%	
	Филграстим (11 дней)	45%	
	Леноградстим (11 дней)	5%	
Экономия денежных средств			42 497

www.pharmacoeconom.com

Таблица 6. Результаты анализа «влияния на бюджет» при переходе на липэгфилграстим с другого препарата Г-КСФ на 1 год

Липэгфилграстим по сравнению с препаратом Г-КСФ	Результат
Пэгфилграстим	Экономия в 103 502 руб.
Филграстим (11 дней)	Экономия в 53 136 руб.
Ленограстим (11 дней)	Экономия в 479 314 руб.

Таким образом, по результатам анализа «влияния на бюджет» было установлено, что применение препарата липэгфилграстим при профилактике фебрильной нейтропении позволяет сэкономить бюджетные средства по сравнению со всеми препаратами Г-КСФ.

Анализ чувствительности

В рамках данного фармакоэкономического исследования был проведен анализ чувствительности с целью - определить степень устойчивости полученных результатов при изменении исходных параметров. В качестве изменяемого показателя были выбраны следующие параметры: затраты на лекарственную терапию липэгфилграстимом, затраты на лекарственную терапию филграстимом (11 дней), норматив затрат на лечение 1 случая фебрильной нейтропении.

Однофакторный анализ чувствительности проводили, оценивая изменения исходных параметров цены на исследуемые препараты, изменении нормативов затрат на лечение 1 случая ФН при изменении параметров на величину от -50% до 100%. В графе «Изменения (%) приведены максимальные и минимальные значения параметра, при которых сохраняется доминирование коэффициента «затраты-эффективность» липэгфилграстима над коэффициентом «затраты-эффективность» филграстима (11 дней).

Таким образом, анализ чувствительности продемонстрировал стабильность полученных в ходе фармакоэкономического анализа данных. Профилактика липэгфилграстимом по отношению к профилактике филграстимом (11 дней) является доминантной при значительных изменениях исходных параметров цены на исследуемые препараты, изменении нормативов затрат на лечение 1 случая ФН.

Выводы

С точки зрения фармакоэкономического анализа профилактика фебрильной нейтропении липэгфилграстимом по сравнении с другими препаратами Г-КСФ (пэгфилграстим, филграстим, ленограстим) предпочтительна к применению, так как позволяет повысить число пациентов, успешно ответивших на профилактику фебрильной нейтропении при снижении затрат по сравнению с другими препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Список литературы:

1. Варлан Г. В., Петухова И. Н. Роль гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в профилактике и лечении фебрильной нейтропении // Сибирский онкологический журнал . 2009. №1. С.56-63.
2. Сельчук В.Ю., Манзюк Л.В., Снеговой А.В., Кононенко И.Б. Колониестимулирующие факторы в онкологии. Регулярные выпуски «РМЖ» №1 от 10.05.2013 стр. 1
3. Птушкин В.В., Профилактика осложнений химиотерапии. Русский медицинский журнал, 2004.-N 11.-С.680-684
4. Снеговой А. В., Кагония Л. М., Кононенко И. Б., Ларионова В. Б., Лунин В. В., Манзюк Л. В. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4,спецвыпуск. – С. 342–349
5. Дмитриева Н.В., Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Рябова И.А., Дьякова С.А., Петухова И.Н. Фебрильная нейтропения у онкологических больных. Фарматека, 2010.-N 17.-С.68-77.
6. Возможности лечения фебрильной нейтропении у больных солидными опухолями // В Сб. «Клиническая медицина Центросоюза», Москва, 2006, с.57-59 (Школьник Л.Д., Аверина Н.А., Варлан Г.В
7. Птушкин В.В., Жуков Н.В., Борисов В.И., Миненко С.В., Ларина Ю.В. Профилактика нейтропении при химиотерапии миелостимуляторами пролонгированного действия. Онкогематология. 2015;10(2):37-45. DOI:10.17650/1818-8346-2015-10-2-37-4
8. Орлова Р.В., Чубенко В.А. Фебрильная нейтропения. Инфекционно-токсический шок // Практическая онкология. - 2006. - т. 7, №2 - С. 69-76.
9. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина, 2011. 128 с
10. Постановление Правительства РФ от 28 ноября 2014 г. №1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов».
11. Инструкция по применению препарата Лонквекс. Государственный реестр лекарственных средств. http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx
12. Инструкция по применению препарата Неуластим. Государственный реестр лекарственных средств. http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx
13. Инструкция по применению препарата Граноцит 34. Государственный реестр лекарственных средств. http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx
14. Инструкции по применению препаратов Граноген, Теваграстим, Лейкостим, Нейпоген,Филграстим,Зарсио, Миеластра,Иммуграст,Филегрим, Филграстим-Нанолек, Нейтростим, Лейцита. Государственный реестр лекарственных средств. http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx
15. Отчет Европейского агентства по лекарственным средствам по препарату липэгфилграстим http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002556/WC500148382.pdf
16. Mhaskar R, Clark OAugusto Camara, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia.
17. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC cancer. 2011;11:404.
18. Weycker D, Hackett J, Edelsberg JS, Oster G, Glass AG. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? The Annals of pharmacotherapy. Mar 2006;40(3):402-407.
19. Buchner A, Elsasser R, Bias P. A randomized, double-blind, active control, multicenter, dose-finding study of lipegfilgrastim (XM22) in breast cancer patients receiving myelosuppressive therapy. Breast cancer research and treatment. Nov 2014;148(1):107-116.

Таблица 7. Однофакторный анализ чувствительности CER при профилактике фебрильной нейтропении **в течение 1 года.**

Параметр	Изначальное значение	Измененное значение	Изменения (%)	CER липэг-филграстима	CER филграстима
Затраты на лекарственную терапию липэгфилграстимом	49 165	58 995	20%	257 855	257 586
Затраты на лекарственную терапию филграстимом (11 дней)	24 906	33 085	-33%	217 352	217 542
Норматив затрат на лечение 1 случая фебрильной нейтропении	119 808	65 894	-38%	211 778	212 577

20. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC cancer. 2013;13:386.
21. von Minckwitz G, Kummel S, du Bois A, et al. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/ cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. Feb 2008;19(2):292-298.
22. Vose JM, Crump M, Lazarus H, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. Feb 1 2003;21(3):514-519.
23. Park KH, Sohn JH, Lee S, et al. A randomized, multi-center, open-label, phase II study of once-per-cycle DA-3031, a biosimilar pegylated G-CSF, compared with daily filgrastim in patients receiving TAC chemotherapy for early-stage breast cancer. Investigational new drugs. Oct 2013;31(5):1300-1306.
24. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. Jan 2003;14(1):29-35.
25. Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. Jun 2002;13(6):903-909.
26. Grigg A, Solal-Celigny P, Hoskin P, et al. Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. Leukemia & lymphoma. Sep 2003;44(9):1503-1508.
27. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer. May 15 2006;106(10):2258-2266.
28. Hecht JR, Pillai M, Gollard R, et al. A randomized, placebo-controlled phase ii study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy. Clinical Colorectal Cancer. Apr 2010;9(2):95-101.
29. del Giglio A, Eniu A, Ganea-Motan D, Topuzov E, Lubenau H. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. BMC Cancer. 2008;8:332.
30. Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. Supportive Care in Cancer. Apr 2015;23(4):1137-1143.
31. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. Journal of Clinical Oncology. Feb 20 2005;23(6):1178-1184.
32. Doorduijn JK, van der Holt B, van Imhoff GW, et al. CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Journal of Clinical Oncology. Aug 15 2003;21(16):3041-3050.
33. Fossa SD, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. Journal of Clinical Oncology. Feb 1998;16(2):716-724.
34. Muhonen T, Jantunen I, Pertovaara H, et al. Prophylactic filgrastim (G-CSF) during mitomycin-C, mitoxantrone, and methotrexate (MMM) treatment for metastatic breast cancer. A randomized study. Journal of Clinical Oncology. Jun 1996;19(3):232-234.
35. Osby E, Hagberg H, Kvaloy S, et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. Blood. May 15 2003;101(10):3840-3848.
36. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. Blood. Sep 15 1992;80(6):1430-1436.
37. Romieu G, Clemens M, Mahlberg R, et al. Pegfilgrastim supports delivery of FEC-100 chemotherapy in elderly patients with high risk breast cancer: a randomized phase 2 trial. Critical Reviews in Oncology/Hematology. Oct 2007;64(1):64-72.
38. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990). 1993;29a(3):319-324.
39. Shi YK, Chen Q, Zhu YZ, et al. Pegylated filgrastim is comparable with filgrastim as support for commonly used chemotherapy regimens: a multicenter, randomized, crossover phase 3 study. Anti-Cancer Drugs. Jul 2013;24(6):641-647.
40. Zinzani PL, Pavone E, Storti S, et al. Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood. Jun 1 1997;89(11):3974-3979.IMS Oncology Analyzer. Data on File: TEVA; 2012.
41. Lefrère F, Bernard M, Audat F, Cavazzana-Calvo M, Belanger C, Hermine O, Arnulf B, Buzyn A, Varet B. Hüttmann A, Schirsafi K, Seeber S, Bojko P Comparison of lenograstim and filgrastim: effects on blood cell recovery after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation.. J Cancer Res Clin Oncol. 2005 Mar;131(3):152-6. Epub 2004 Dec 3.
42. Hüttmann A, Schirsafi K, Seeber S, Bojko P. J Cancer Res Clin Oncol. 2005 Mar;131(3):152-6. Epub 2004 Dec 3.Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Comparison of lenograstim and filgrastim: effects on blood cell recovery after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation.N Engl J Med. 1991;325:164-170.
43. Lipegfilgrastim For Reduction Of Chemotherapy-Induced Neutropenia Related Events: A Meta-Analysis Bond, TC et al. Value in Health , Volume 18 , Issue 7 , A434
44. Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim.Oncologist. 2007;12(12):1416-24.
45. Aapro, M.S. et al 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours European Journal of Cancer , Volume 47 , Issue 1 , 8 – 32
46. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer American Journal of Clinical Oncology. Feb 1 2002;20(3):727-731
47. Crawford J, Glaspy JA, Stoller RG, et al. Final results of a placebo-controlled study of filgrastim in small-cell lung cancer: exploration of risk factors for febrile neutropenia. Supportive Cancer Therapy. Oct 1 2005;3(1):36-46.
48. Bönig H, Silbermann S, Weller S, Kirschke R, Körholz D, Janssen G, Göbel U, Nürnberger W.Glycosylated vs non-glycosylated granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)--results of a prospective randomised monocentre study. Bone Marrow Transplant. 2001 Aug;28(3):259-64.
49. Ria R, Gasparre T, Mangialardi G, Bruno A, Iodice G, Vacca A, Dammacco F. Comparison between filgrastim and lenograstim plus chemotherapy for mobilization of PBPCs. Bone Marrow Transplant. 2010 Feb;45(2):277-81. Epub 2009 Jul 6
50. Volovat C, Bondarenko IM, Gladkov OA, Elsässer R, Buchner A, Bias P, Müller U. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving myelosuppressive therapy Springerplus. 2015 Jul 3;4:316. doi: 10.1186/s40064-015-1067-7. eCollection 2015.

www.pharmacoeconom.com