

Эффективность затрат на эмпэгфилграстим (Экстимия®) при профилактике тяжелой нейтропении у пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы

А.В.Рудакова^{✉1}, Д.Г.Толкачева², О.Н.Гаврилова², А.С.Ваганов²

¹ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14;

²ЗАО «Биокад». 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ), в частности филграстим, существенно снижают вероятность развития побочных эффектов химиотерапии. Пегилированные формы Г-КСФ характеризуются значительно большей продолжительностью действия по сравнению с неpegилированными.

Целью работы являлась оценка эффективности затрат на российский пегилированный филграстим – эмпэгфилграстим (Экстимия®) по сравнению с неpegилированным филграстимом (Лейкостим®).

Материал и методы. Оценку проводили с позиции системы здравоохранения на основе результатов двойного слепого рандомизированного исследования по сравнению российских препаратов эмпэгфилграстима и филграстима в качестве средств профилактики нейтропении у пациенток с диагнозом «рак молочной железы». Затраты на Г-КСФ рассчитывались на основе зарегистрированной цены неpegилированного филграстима (Лейкостим®) и предполагаемой цены регистрации эмпэгфилграстима (в обоих случаях – с учетом НДС и 10% торговой надбавки). Горизонт исследования – 1-й цикл химиотерапии.

Результаты. Эмпэгфилграстим (Экстимия®), назначаемый для профилактики тяжелой нейтропении, обеспечивает снижение нагрузки на бюджет на 9,2% по сравнению с филграстимом (Лейкостим®). При этом затраты в расчете на одну пациентку без нейтропении 4-й степени на 62,5% ниже при применении эмпэгфилграстима по сравнению с филграстимом.

Выводы. Эмпэгфилграстим обладает не меньшей терапевтической эффективностью, а также фармакоэкономическими преимуществами по сравнению с неpegилированным филграстимом, обеспечивая снижение нагрузки на бюджет, что позволяет рекомендовать его использование в клинической практике.

Ключевые слова: рак молочной железы, филграстим, эмпэгфилграстим, нейтропения, эффективность затрат.

[✉]rudakova_a@mail.ru

Для цитирования: Рудакова А.В., Толкачева Д.Г., Гаврилова О.Н., Ваганов А.С. Эффективность затрат на эмпэгфилграстим (Экстимия®) при профилактике тяжелой нейтропении у пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы. Современная Онкология. 2016; 18 (2): 48–51.

Cost-effectiveness of empegfilgrastim (Extimia®) for the prevention of severe neutropenia in patients with malignant neoplasm of female breast

A.V.Rudakova^{✉1}, D.G.Tolkacheva², O.N.Gavrilova², A.S.Vaganov²

¹Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy. 197376, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Professora Popova, d. 14;

²Biokad. 198515, Russian Federation, Saint Petersburg, pos. Strel'na, ul. Sviazi, d. 34, lit. A

Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), particularly filgrastim, significantly reduces the chance of developing side effects of chemotherapy. Pegylated G-CSF products are characterized as longer-acting drugs in comparison with non-pegylated forms.

The aim of the study was to assess the cost-effectiveness of pegylated filgrastim (Russia) – empegfilgrastim (Extimia®) in comparison with non-pegylated filgrastim (Leucostim®).

Material and methods. The assessment was conducted from the position of health systems based on the results of double-blind randomized trial concerning the comparison between Russian preparations such as empegfilgrastim and filgrastim using for the prevention of neutropenia in patients with breast cancer. Costs for G-CSF have been calculated on the basis of registered cost for non-pegylated filgrastim (Leucostim®) and anticipated costs for empegfilgrastim (in both cases – including VAT with 10% markup). Horizon scanning is first cycle of chemotherapy.

Results. Empegfilgrastim (Extimia®), used for the prevention of severe neutropenia, reduces the impacts on budget by 9.2% in comparison with filgrastim (Leucostim®). Costs for each patient without grade 4 neutropenia were 62.5% lower on using empegfilgrastim in comparison with filgrastim.

Conclusions. Empegfilgrastim has the same therapeutic efficacy, as well as pharmaco-economic advantages in comparison with non-pegylated filgrastim, reducing impacts on a budget and can be recommended to be used in clinical practice.

Key words: breast cancer, filgrastim, empegfilgrastim, neutropenia, cost-effectiveness.

[✉]rudakova_a@mail.ru

For citation: Rudakova A.V., Tolkacheva D.G., Gavrilova O.N., Vaganov A.S. Cost-effectiveness of empegfilgrastim (Extimia®) for the prevention of severe neutropenia in patients with malignant neoplasm of female breast. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (2): 48–51.

Злокачественные новообразования являются одной из основных причин смертности населения Российской Федерации. Согласно последним опубликованным данным Федеральной службы государственной статистики, в России в 2015 г. онкологическая патология заняла 2-е место в структуре причин смертности, уступив

лишь заболеваниям системы кровообращения. В абсолютных значениях злокачественные новообразования унесли 293 499 человеческих жизней [1].

Повышение эффективности лечения онкологических пациентов достигается преимущественно за счет интенсификации режимов химиотерапии (ХТ) или лучевой те-

рапии, что неизбежно сопровождается аддитивностью и потенцированием токсических эффектов ввиду низкой селективности действия цитостатических препаратов и нарастающего уровня тканевой и органной токсичности. Таким образом, наряду с усилением противоопухолевого действия усиливается и действие химиопрепаратов на нормальные ткани, в частности на кроветворный орган – красный костный мозг.

Химиотерапевтический режим АТ (доксорубин + доцетаксел) относится к высокотоксичным режимам терапии. Об этом свидетельствуют данные по миелосупрессивному эффекту, в том числе частоте нейтропении 3–4-й степени, развивающейся в 97% случаев при применении данного режима [2].

Нейтропения – уменьшение в крови числа нейтрофилов – является одним из самых частых дозолимитирующих побочных эффектов применения цитостатиков. Данная патология помимо непосредственной угрозы жизни и здоровью пациентов, обусловленной риском тяжелых, а подчас и летальных инфекций, зачастую становится причиной снижения дозы химиопрепаратов и удлинения интервалов между курсами ХТ, что может значительно ухудшить шансы пациента на выздоровление или снизить выживаемость. Одним из самых серьезных осложнений ХТ является фебрильная нейтропения (ФН). Риск возникновения ФН значительно возрастает у пациентов с повышенной частотой и продолжительностью нейтропении 3–4-й степени.

Для профилактики и лечения нейтропении на протяжении последних 20 лет используются рекомбинантные препараты человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора – рчГ-КСФ.

рчГ-КСФ – фактор роста, который специфически действует на гемопоэтические клетки-предшественники гранулоцитарного роста за счет связывания с соответствующим рецептором. рчГ-КСФ также регулирует некоторые функции зрелых нейтрофилов, включая хемотаксис, миграцию и образование супероксида. Эти эффекты лежат в основе способности Г-КСФ уменьшать продолжительность и тяжесть нейтропении различного происхождения.

Выделение в чистом виде и клонирование Г-КСФ были выполнены в середине 1980-х годов. Одним из первых препаратов рчГ-КСФ, доказавшим свою эффективность, был филграстим. Филграстим имеет незначительные структурные отличия от Г-КСФ. Недостатком его является относительно короткий период полувыведения (4–5 ч), вследствие чего возникает необходимость его ежедневного введения. Ежедневные инъекции субъективно тяжело переносятся пациентами и сопряжены с риском соответствующих осложнений и снижением комплаентности. Возможным решением этой проблемы является модификация молекулы филграстима, в частности за счет пегилирования.

Пегилирование – процесс присоединения к активной молекуле лекарственного препарата молекулы полиэтиленгликоля. Полиэтиленгликоль – биологически инертное вещество, нетоксичный и неиммуногенный полимер, хорошо растворимый в воде и большин-

стве органических растворителей. Основным механизмом выведения пегилированного филграстима является рецепторопосредованный протеолиз. При использовании пегилированного филграстима у больных нейтропенией препарат циркулирует в крови и стимулирует миелопоэз до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов (АЧН) не восстановится и нейтрофилы не разрушат препарат. Таким образом, выведение пегилированного филграстима из организма регулируется по механизму обратной связи [3].

Пегилирование увеличивает период полувыведения филграстима до 240 ч. Пегилированный филграстим обладает высокой эффективностью для лечения нейтропении и профилактики нейтропенических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями, получающих миелосупрессивную терапию.

Эффективность оригинального лекарственного препарата пегилированного филграстима российского производства (эмпэгфилграстим – Экстимия®) при однократном введении в дозе 7,5 мг в качестве профилактики нейтропении больным раком молочной железы (РМЖ), получавшим миелосупрессивную ХТ, по сравнению с ежедневным введением филграстима (Лейкостим®) в дозе 5 мкг/кг, была оценена в ходе многоцентрового двойного слепого рандомизирован-

Таблица 1. Эффективность затрат на профилактику нейтропении у пациенток с диагнозом РМЖ (базовый вариант)

Параметры	Филграстим	Эмпэгфилграстим	Различие (филграстим–эмпэгфилграстим)
Затраты на Г-КСФ, тыс. руб.	44,8	44,0	0,8
Затраты на введение Г-КСФ, тыс. руб.	4,2	0,5	3,7
Общая величина затрат на профилактику фебрильной нейтропении, тыс. руб.	49,0	44,5	4,5 (9,2%)
Доля пациенток без нейтропении 4-й степени после 1-го цикла ХТ в исследуемой популяции, %	22,5	54,5	-32,0
Затраты в расчете на 1 пациентку без нейтропении 4-й степени, тыс. руб.	217,8	81,7	62,5%

Таблица 2. Эффективность затрат на профилактику нейтропении у пациенток с диагнозом РМЖ (анализ чувствительности)

Параметры	Филграстим		Эмпэгфилграстим	Различие (филграстим–эмпэгфилграстим)	
	6 инъекций на курс	11 инъекций на курс		6 инъекций на курс	11 инъекций на курс
Затраты на Г-КСФ, тыс. руб.	33,6	61,6	44,0	-10,4	17,6
Затраты на введение Г-КСФ, тыс. руб.	3,1	5,7	0,5	2,6	5,2
Общая величина затрат на профилактику ФН, тыс. руб.	36,7	67,3	44,5	-7,8 (-21,3%)	22,8 (33,9%)
Доля пациенток без нейтропении 4-й степени после 1 цикла ХТ в исследуемой популяции, %	22,5		54,5	-32,0	
Затраты в расчете на 1 пациентку без нейтропении 4-й степени, тыс. руб.	163,1	299,1	81,7	49,9%	72,7%

ного исследования [4]. Первичной конечной точкой в данном исследовании являлась продолжительность нейтропении 4-й степени после первого цикла ХТ.

Как по первичной, так и по ряду вторичных конечных точек продемонстрирована не меньшая эффективность эмпэгфилграстима по сравнению с многократным введением непегилированного филграстима. В частности, средняя продолжительность нейтропении 4-й степени после 1-го цикла ХТ в группе эмпэгфилграстима была более чем в 2 раза ниже по сравнению с группой филграстима (0,791 и 1,725 сут соответственно; $p=0,011$). После 2–4 циклов ХТ продолжительность нейтропении 4-й степени также была меньше в группе эмпэгфилграстима, причем после 2 и 4-го циклов это различие было статистически значимым (0,326 сут vs 0,925 сут; 0,310 сут vs 0,641 сут; 0,475 сут vs 0,892 сут после 2–4-го цикла в группе эмпэгфилграстима и филграстима соответственно).

Частота тяжелой нейтропении (3–4-й степени) на протяжении 1-го цикла ХТ составила 87,50 и 67,44% ($p=0,094$) в группах филграстима и эмпэгфилграстима соответственно. Частота нейтропении 4-й степени на протяжении 1-го цикла ХТ составила в группе филграстима 77,50%, а в группе эмпэгфилграстима – 45,51% ($p=0,041$).

При анализе безопасности оба препарата продемонстрировали благоприятные профили. Подавляющее большинство нежелательных явлений было обусловлено введением миелосупрессивной ХТ (доцетаксел 50 мг/м² + доксорубин 75 мг/м²). За весь период исследования в общей сложности серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 2,33% пациенток в группе эмпэгфилграстима и у 11,63% – в группе филграстима. Статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному из зарегистрированных нежелательных явлений.

Поскольку в настоящее время наряду с клинической эффективностью и переносимостью одной из основных характеристик любой медицинской технологии является эффективность затрат, целью работы являлась оценка эффективности затрат на препарат пегилированного филграстима эмпэгфилграстим (Экстимия®) по сравнению с непегилированным филграстином (Лейкостим®).

Материал и методы

Фармакоэкономический анализ был проведен с помощью моделирования для пациенток со следующим профилем: взрослые пациентки с диагнозом РМЖ, получающие

миелосупрессивную ХТ по схеме доцетаксел 50 мг/м² + доксорубин 75 мг/м², которая сопряжена с повышенным (более 20%) риском развития фебрильной нейтропении (в соответствии с рекомендациями RUSSCO [5]). В качестве временного горизонта моделирования использован 1-й цикл ХТ. Данный выбор обусловлен несколькими причинами. В первую очередь, это отсутствие в начале терапии кумулятивного эффекта химиотерапевтических препаратов и препаратов филграстима, что обеспечивает получение более валидных данных. Во-вторых, такой горизонт исследования позволяет обеспечить максимально достоверный анализ за счет предотвращения искажения оценки эффективности ввиду возможной отсрочки/прекращения терапии [6]. И, наконец, анализ продолжительности нейтропении тяжелой степени после 1-го цикла ХТ был выбран в качестве первичной конечной точки в клинических исследованиях других препаратов пегилированного филграстима (Неуластим®/Лонквекс®) [7].

В модели использовали данные по эффективности сравниваемых препаратов эмпэгфилграстим и филграстим, описанные выше и основанные на результатах прямого сравнительного слепого рандомизированного клинического исследования [4].

Анализ проводили с позиции системы здравоохранения. Затраты включали стоимость первичной профилактики нейтропении и были рассчитаны на 1 цикл ХТ. Затраты на эмпэгфилграстим (Экстимия®) соответствовали предполагаемой цене регистрации в 2016 г. с учетом НДС и 10% торговой надбавки в случае включения препарата в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (44 тыс. руб. за 7,5 мг), по данным компании-производителя (ЗАО «БИОКАД», Россия).

В связи с тем, что средняя масса тела пациенток в исследовании [4] составила для групп сравнения 73,2 кг (72,27 кг в группе эмпэгфилграстима в дозе 7,5 мг и 74,18 кг в группе филграстима), предполагали, что на 1 введение филграстима требуется 1 шприц 30 млн МЕ/мл 1,6 мл. Затраты на филграстим короткого действия (Лейкостим®) соответствовали при расчете зарегистрированной цене на препарат на 2015 г. с учетом НДС и 10% торговой надбавки (30 млн МЕ/мл 1,6 мл №5 – 27 979,12 руб. [8]).

В базовом варианте предполагали, в соответствии с результатами исследования [4], что среднее количество инъекций филграстима на протяжении 1 цикла профилактики – 8 (1 инъекция в день). При проведении анализа чув-

ствительности оценивали 2 схемы профилактики нейтропении: сравнивали курс эмпэгфилграса с 6 инъекциями филграса в соответствии с рутинной клинической практикой и с 11 инъекциями филграса на протяжении цикла. Включение в анализ чувствительности схемы с 11 инъекциями обусловлено тем, что в соответствии с инструкциями по применению большинства препаратов непегилированного филграса рекомендовано введение их до 14 дней либо до восстановления уровня АЧН, что в среднем происходит к 10–11-м суткам терапии [9, 10].

Предполагали, что введение Г-КСФ требовало дополнительного визита к онкологу (затраты – 522,30 руб. [11]). Затраты на ХТ при проведении анализа не учитывались, так как для рассматриваемой популяции пациенток они были равны. Кроме того, в случае экстраполяции результатов анализа на другие нозологии данный факт мог бы существенно исказить результаты в связи с тем, что для терапии разных форм онкологической патологии используются разные схемы ХТ, вследствие чего различной будет и стоимость лечения. Затраты на коррекцию побочных эффектов Г-КСФ также не учитывались, поскольку препараты характеризуются схожими профилями нежелательных явлений, что подтверждено в исследовании [4]. Кроме того, как указывалось в ранее проведенных фармакоэкономических исследованиях, касающихся препаратов данной группы, затраты, необходимые для коррекции нежелательных эффектов, невелики по сравнению со стоимостью Г-КСФ [12]. Анализ проводили без дисконтирования в связи с небольшим временным горизонтом.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки эффективности затрат на Г-КСФ представлены в табл. 1.

Очевидно, что эмпэгфилграс не только не уступает непегилированному филграсу по клинической эффективности, но и обеспечивает снижение нагрузки на бюджет на 9,2%, т.е. на 4,5 тыс. руб. в расчете на 1 пациентку. При этом затраты в расчете на 1 пациентку без нейтропении 4-й степени на 62,5% ниже при применении эмпэгфилграса по сравнению с филграсом.

Анализ чувствительности результатов к изменению параметров моделирования показал их достаточно высокую надежность (табл. 2). В частности, увеличение потребности в инъекциях филграса на протяжении 1-го цикла

ХТ до 11 инъекций влечет за собой увеличение различий в нагрузке на бюджет при применении эмпэгфилграса по сравнению с филграсом до 33,9%, при этом затраты на пациентку без нейтропении 4-й степени при профилактике эмпэгфилграсом будут в 3,7 раза ниже по сравнению с филграсом (81,7 и 299,1 тыс. руб. соответственно).

Несмотря на то что снижение числа инъекций филграса до 6 в соответствии с рутинной практикой приводит к дополнительной нагрузке на бюджет в размере 21,3% при назначении эмпэгфилграса, эмпэгфилграс и в этом случае превосходит филграс по эффективности затрат: затраты на пациентку без тяжелой нейтропении на 49,9% ниже при применении эмпэгфилграса по сравнению с филграсом.

Выводы

Профилактическое назначение пегилированных Г-КСФ, в том числе эмпэгфилграса, является эффективным инструментом сокращения рисков возникновения тяжелой нейтропении и ФН при использовании высокотоксичных химиотерапевтических схем.

Результаты анализа затрат продемонстрировали, что стоимость курса первичной профилактики тяжелой нейтропении эмпэгфилграсом (Экстимия®) – 44 тыс. руб., несколько ниже, чем стоимость 8-дневного курса филграса (Лейкостим®) – 44,8 тыс. руб.

Анализ влияния на бюджет показал преимущество первичной профилактики нейтропении эмпэгфилграсом (Экстимия®) по сравнению с непегилированным филграсом (Лейкостим®) при его 8-дневном курсе, поскольку назначение эмпэгфилграса ведет к экономии бюджета в размере 4,5 тыс. руб. в расчете на 1 пациентку (9,2%).

Кроме того, эмпэгфилграс (Экстимия®) показал более высокую эффективность затрат по сравнению с применением филграса (Лейкостим®): затраты на 1 пациентку без нейтропении 4-й степени при применении эмпэгфилграса на 62,5% ниже по сравнению с филграсом (81,7 и 217,8 тыс. руб. соответственно).

Таким образом, эмпэгфилграс обладает не меньшей терапевтической эффективностью, а также фармакоэкономическими преимуществами по сравнению с непегилированным филграсом, обеспечивая снижение нагрузки на бюджет, что позволяет рекомендовать его использование в клинической практике.

Литература/References

1. www.gks.ru
2. Nabholz J-M, Falkson C, Campos D et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 968–75.
3. Johnston E, Crauford J, Blackwell S et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18 (13): 2522–8.
4. Итоговый отчет о результатах клинического исследования «Международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности однократного применения препарата BCD-017 по сравнению с ежедневным введением филграса с целью профилактики нейтропении у больных раком молочной железы, получающих миелосупрессивную химиотерапию, с двойным маскированием». 31.10.2014. / Итоговуй отchet o rezul'tatakh klinicheskogo issledovaniia "Mezhdunarodnoe mnogocentrovoe dvoynoe slepoe randomizirovannoe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti odnokratnogo primeneniia preparata BCD-017 po sravneniiu s ezhdnevnyum vvedeniem filgrastima s целью profilaktiki neutropenii u bolnykh rakom molochnoi zhelezy, poluchaiushch myelosupressivnyu khimioterapiu, s dvoynym maskirovaniem". 31.10.2014. [in Russian]
5. Снеговой АВ., Кагония ЛМ., Кононенко ИБ. и др. Практические рекомендации по назначению колониястимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2015; 4 (Спецвып.): 342–9. / Snegovoi AV., Kagonia LM., Kononenko IB. i dr. Prakticheskie rekomendatsii po naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov s tsel'iu profilaktiki razvitiia febril'noi neutropenii u onkologicheskikh bolnykh. *Zlokachestvennye opukholi*. 2015; 4 (Spetsvyyp.): 342–9. [in Russian]
6. Crauford J, Dale DC, Kiuderer NM et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J National Comprehensive Cancer Network* 2008; 6: 109–18.
7. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R et al. Efficacy and safety of lippegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer* 2013; 13: 386.
8. www.grlsrosminzdrav.ru
9. Инструкция по медицинскому применению Heiinozen®. / Инструкция по meditsinskomu primeneniui Neipogen®. [in Russian]
10. Green M, Koelbl H, Baselga J et al. On behalf of the International Pegfilgrastim 749 Study Group. 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* 2003; 14: 29–35.
11. www.spboms.ru
12. Серпик В.Г., Куликов А.Ю., Язудина Р.И. Фармакоэкономическое исследование первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями лекарственным средством пэгфилграсом (Неуластим). *Фармакоэкономика. Совр. фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011; 4 (4): 17–28. / Serpik V.G., Kulikov A.Yu., Iagudina R.I. Farmakoekonomicheskoe issledovanie pervichnoi profilaktiki febril'noi neutropenii u pacientov s onkologicheskimi zabolevaniiami lekarstvennym sredstvom pegfilgrastim (Neulastim). *Farmakoekonomika. Sovr. farmakoekonomika i farmakoepidemiologia*. 2011; 4 (4): 17–28. [in Russian]

Сведения об авторах

Рудакова Алла Всеволодовна – д-р фарм. наук, проф. каф. управления и экономики фармации ГБОУ ВПО СПбФА. E-mail: rudakova_a@mail.ru

Толкачева Дарья Георгиевна – менеджер по экономике здравоохранения ЗАО «Биокад»

Гаврилова Олеся Николаевна – мед. советник II категории ЗАО «Биокад»

Ваганов Анатолий Сергеевич – рук. департамента стратегического развития ЗАО «Биокад»