

Экономическая эффективность применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при лечении лейомиосарком тела матки

В.В. Саевец^{1,2}, Н.К. Кузьмин², А.Ю. Шаманова^{1,2}, А.А. Мухин¹, А.В. Таратонов¹

¹ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Аннотация

Обоснование. При лечении пациенток с лейомиосаркомой тела матки главный подход к терапии – операция с последующей химиотерапией, которая является основой лечения. Жизнеугрожающим состоянием остается возникновение фебрильной нейтропении (ФН), поэтому применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) после каждого цикла химиотерапии у данной категории больных остается неотъемлемой частью лечения.

Цель. Оценить фармакоэкономическую эффективность применения Г-КСФ коротких и пролонгированных форм в условиях круглосуточного стационара (КСС).

Материалы и методы. На базе ГАУЗ ЧОКЦОИМ проведен ретроспективный анализ экономических затрат за период с января 2018 по декабрь 2023 г. на проведенное лечение в условиях КСС 62 пациенток с диагнозом лейомиосаркомы матки IB–IVA-стадии согласно классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (2009 г.) высокой степени злокачественности. Всем больным проведено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками с последующей противоопухолевой лекарственной терапией с высоким риском развития ФН. При анализе экономических затрат сравнивались схемы лечения гемцитабин 900 мг/м² 1 и 8-й день + доцетаксел 100 мг/м² + эмпагфилграстим (код схемы sh1207.1) и гемцитабин 900 мг/м² 1 и 8-й день + доцетаксел 100 мг/м² + филграстим (код схемы sh1070). Учитывали также затраты на проведение клинических анализов крови и пребывания в условиях КСС.

Результаты. Пребывание в КСС составляло 9 койко-дней при схеме с применением Г-КСФ пролонгированного действия и 15 дней – при применении Г-КСФ короткого действия. При использовании схемы лечения с препаратом филграстим у 6 больных число койко-дней увеличено до 18 по причине стойкой нейтропении. Развития ФН не отмечено ни в одном случае. Расчеты складывались из стоимости койко-дня в КСС – 1660 руб., затрат учреждения на закупку Г-КСФ короткого и пролонгированного действия, без учета затрат на основную терапию. Затраты на лечение пациенток с применением Г-КСФ короткого действия и Г-КСФ пролонгированного действия сопоставимы.

Заключение. Схема с применением Г-КСФ пролонгированного действия является эффективной, удобной в применении и экономически выгодной в рамках работы койки КСС.

Ключевые слова: рак эндометрия, лейомиосаркома тела матки, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, фебрильная нейтропения

Для цитирования: Саевец В.В., Кузьмин Н.К., Шаманова А.Ю., Мухин А.А., Таратонов А.В. Экономическая эффективность применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при лечении лейомиосарком тела матки. Современная Онкология. 2024;26(3):335–340. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203011

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Широкая распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) тела матки (ТМ) является значительной проблемой, стоящей перед системой здравоохранения всех стран мира [1, 2]. С морфологической точки зрения ЗНО ТМ можно подразделить на 3 большие группы – злокачественные эпителиальные опухоли (встречающиеся в клинической практике наиболее часто), злокачественные мезенхимальные и смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли.

Саркомы ТМ относятся к мезенхимальным ЗНО. Ввиду значительно большей редкости (3–7% в структуре заболеваний ЗНО ТМ и примерно 1% от всей онкогинекологической патологии) и разнообразия гистологических форм саркомы

ТМ представляют наибольшую сложность для морфологов и клиницистов [3, 4].

Лейомиосаркома матки (ЛМСМ) составляет 60% всех сарком матки и 2–6% всех ЗНО матки. Ежегодный показатель заболеваемости достигает 0,8 на 100 тыс. женщин [5]. Прогноз при ЛМСМ неблагоприятен вне зависимости от стадии патологического процесса. Согласно данным Международной федерации гинекологии и акушерства, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет для ранних стадий более 50%, для I и II стадий – 75,8 и 60,1% соответственно [6]. При ЛМСМ III и IV стадий с рефрактерным течением заболевания и высоким риском рецидивов 5-летняя ОВ составляет 44,9 и 28,7% соответственно.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Саевец Валерия Владимировна – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. отделением ГАУЗ ЧОКЦОИМ, доц. каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: lalili2013@mail.ru

Кузьмин Никита Константинович – ординатор каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Шаманова Анна Юрьевна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом лабораторно-диагностической службы ГАУЗ ЧОКЦОИМ, доц. каф. патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Мухин Арсентий Андреевич – врач-онколог ГАУЗ ЧОКЦОИМ

Таратонов Алексей Владимирович – врач-онколог ГАУЗ ЧОКЦОИМ

✉ Valeriya V. Saevets – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State Medical University. E-mail: lalili2013@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2572-2408

Nikita K. Kuzmin – Medical Resident, South Ural State Medical University. ORCID: 0009-0007-4139-2046

Anna Yu. Shamanova – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State Medical University. ORCID: 0000-0002-9280-0608

Arsentiy A. Mukhin – oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. ORCID: 0000-0002-2665-8607

Alexey V. Taratunov – oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. ORCID: 0000-0001-6178-912X

Cost-effectiveness of using granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of uterine body leiomyosarcomas. A retrospective analysis

Valeriya V. Saevets^{1,2}, Nikita K. Kuzmin², Anna Yu. Shamanova^{1,2}, Arsenty A. Mukhin¹, Alexey V. Taratonov¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Background. The main approach in the treatment of patients with uterine leiomyosarcoma is surgery followed by chemotherapy, which is the basis of treatment. Febrile neutropenia (FN) is a life-threatening condition, so the use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) after each cycle of chemotherapy in this category of patients remains an integral part.

Aim. To evaluate the pharmacoeconomic efficacy of the use of short and long-acting G-CSF forms in a round-the-clock inpatient facility (RIF).

Materials and methods. A retrospective analysis of economic expenditures was performed at the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine in the RIF setting for the period from January 2018 to December 2023 for the treatment of 62 patients with high-grade uterine leiomyosarcomas of stage IB–IVA according to the classification of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (2009). All patients underwent surgical treatment, complete hysterectomy with appendages, followed by antitumor drug therapy with a high risk of FN. In the economic cost analysis, the treatment regimens gemcitabine 900 mg/m² on day 1 and day 8 + docetaxel 100 mg/m² + empegfilgrastim (regimen code sh1207.1) and gemcitabine 900 mg/m² on day 1 and day 8 + docetaxel 100 mg/m² + filgrastim (regimen code sh1070) were compared. The costs of clinical blood tests and staying in RIF were also considered.

Results. The stay in the RIF was 9 bed days with a long-acting G-CSF regimen and 15 days with a short-acting G-CSF regimen. When using a treatment regimen with filgrastim in 6 patients, the number of bed days increased to 18 due to persistent neutropenia. No FN events were reported. The calculations consisted of the cost of a bed day in the RIF (1,660 rubles) and purchasing of short- and long-acting G-CSF, without the cost of the main therapy. The costs of treating patients with short-acting G-CSF were comparable to those with long-acting G-CSF.

Conclusion. The regimen with long-acting G-CSF is effective, easy to use, and cost-effective in RIF settings.

Keywords: endometrial cancer, uterine body leiomyosarcoma, granulocyte colony-stimulating factor, febrile neutropenia

For citation: Saevets VV, Kuzmin NK, Shamanova AY, Mukhin AA, Taratonov AV. Cost-effectiveness of using granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of uterine body leiomyosarcomas. A retrospective analysis. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):335–340. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203011

Системная химиотерапия (ХТ) является основой и стандартом терапии ЛМСМ высокой степени злокачественности на любых стадиях заболевания [7, 8]. Согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) при распространенном и метастатическом процессах двойные режимы на основе антиметаболитов и таксанов, а также антрациклинов и алкилирующих агентов предпочтительны в терапии 1-й линии. За последнее десятилетие комбинация гемцитабина и доцетаксела продемонстрировала себя как эффективная опция при распространенном или метастатическом процессах в качестве 1 и 2-й линий терапии с частотой ответа от 27 до 36%, медианой выживаемости без прогрессирования (ВБП) от 4,4 до 5,6 мес и медианой ОВ от 14,7 до 17,9 мес [9, 10]. Несмотря на высокую эффективность, комбинация гемцитабина и доцетаксела достаточно токсична, прежде всего за счет миелосупрессивных эффектов. Лейко- и нейтропения 3–4-й степени являются наиболее частыми нежелательными явлениями, и наблюдаются они у 69,4 и 72,4% пациентов соответственно [11].

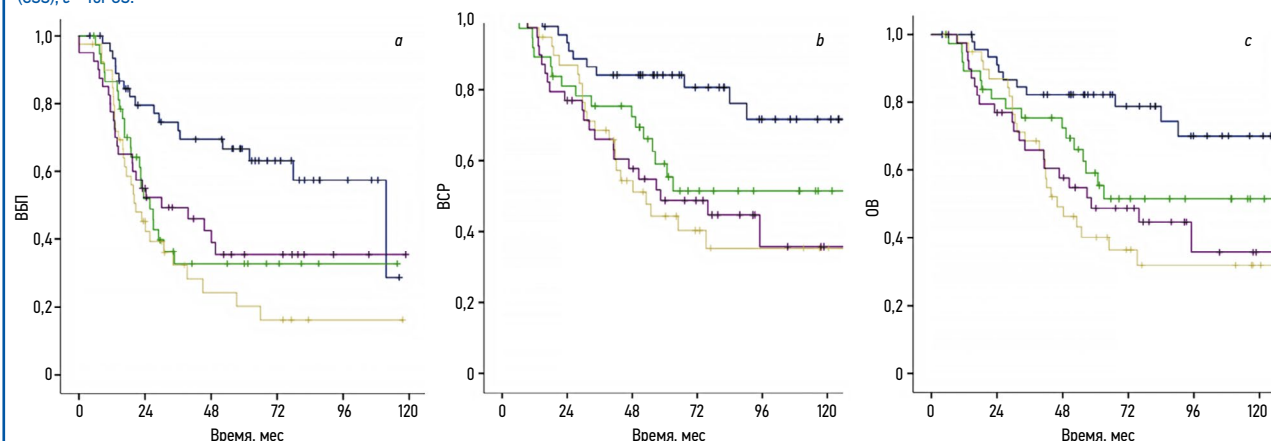
Фебрильная нейтропения (ФН) – чаще всего встречающиеся серьезные осложнения у больных онкологического профиля после ХТ [12]. Эти осложнения приводят к увеличению числа дней между циклами лечения, снижению доз химиопрепаратов и повышению риска инфицирования, что может поставить под угрозу ответ на лечение и в итоге ухудшить показатели ОВ и безрецидивной выживаемости пациентки [13]. Однако ввиду редкой встречаемости ЛМСМ исследования по цитостатическому лечению с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) после каждого цикла у данной категории больных отсутствуют.

Имеются исследования по лечению другой онкопатологии органов женской репродуктивной системы с использованием высокодозных режимов ХТ и Г-КСФ. Так, в исследовании V. Seebacher и соавт. при проведении ХТ у пациенток

с серозным раком яичников оценивали эффективность лечения в зависимости от увеличения числа дней между проведенными циклами (рис. 1; 5-летние показатели ВБП, выживаемости, специфичной для рака, – ВСР и ОВ для каждой группы риска приведены под рисунком, адаптировано из [14]). Отсрочка лечения более чем на 3 дня уже достоверно снижала показатели ОВ и ВБП почти в 2 раза. В исследовании G. Bonadonna и соавт. [15] при адъювантном лечении рака молочной железы (РМЖ) снижение дозовой интенсивности всего на 15% значительно ухудшало отдаленные результаты, тогда как снижение более чем на 35% полностью нивелировало эффект от адъювантной полихимиотерапии. Особенно в группу риска попадают пациенты онкологического профиля с отягощенным анамнезом по сопутствующим заболеваниям, что показано в исследовании N. Kuderer и соавт. из 115 медицинских центров США. Согласно исследованию, включившему 41 779 пациентов, госпитализированных с различными злокачественными заболеваниями и с развитием ФН в период с 1995 по 2000 г., пациенты с наличием сопутствующих заболеваний при проведении ХТ характеризуются высокими показателями смертности по причине развития ФН. В целом госпитальная смертность составила 9,5%. У больных без каких-либо серьезных сопутствующих заболеваний риск смертности составлял 2,6%, тогда как 1 серьезная сопутствующая патология была связана с риском смертности 10,3%, а более 1 серьезной сопутствующей патологии – с риском смерти ≥21,4% соответственно [16].

Более того, неотложная госпитализация пациентов с ФН создает дополнительное экономическое бремя. Согласно данным, представленным в статье Йельского университета, в США ФН занимает 1-е место по причинам госпитализации пациентов с ЗНО: РМЖ, пищевода, головы и шеи, неходжкинскими лимфомами. Так, в период с января 2006 по декабрь 2015 г. ФН послужила причиной госпитализации более чем в 130 тыс. случаев, а стоимость терапии данного осложнения составила 5,52 млрд дол. США [17].

Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов, разделенных на группы риска в соответствии с увеличением продолжительности курса ХТ, приведены: а – для ВБП; б – ВСП; с – ОВ.
Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves for patients divided into risk groups according to the delay in the total duration of chemotherapy: а – for PFS; б – for cancer-specific survival (CSS); с – for OS.



Кривая	Задержка в проведении ХТ, дни	Число пациентов, абс.	5-летняя выживаемость, % (стандартная погрешность)		
			ВБП	ВСП	ОВ
Синяя	0–2	46	66,7 (7,4)	84,1 (5,95)	82,2 (5,7)
Зеленая	3–8	50	32,8 (8,3)	59,1 (8,6)	59,1 (8,6)
Бежевая	9–19	45	20,2 (7,5)	44,3 (8,5)	40,1 (8,2)
Фиолетовая	>19	45	35,4 (8,2)	48,7 (8,6)	48,7 (8,3)

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Полипептидный цитокин – Г-КСФ – первоначально обнаружен в ходе испытаний на мышах в 1980 г., когда была найдена его активность в отношении костного мозга, заключающаяся в стимулировании колонии гранулоцитов и макрофагов. Однако название Г-КСФ не в полной степени отражает возможности данной молекулы. Так, уже в 1990-х годах в ряде публикаций описана способность Г-КСФ увеличивать продолжительность жизни зрелых миелоидных клеток (гранулоцитов, макрофагов, эозинофилов), главной функцией которых является уничтожение проникших в организм инфекционных агентов [18].

Г-КСФ уже давно доказал эффективность в предотвращении ФН, возникающей на фоне проведения режимов ХТ с высоким миелосупрессивным потенциалом. Это подтверждается рядом исследований и рекомендаций Американского общества клинической онкологии, Европейской ассоциации онкологических исследований, Европейского общества гинекологической онкологии, Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), Национальной всеобщей онкологической сети. Рекомендации данных организаций в целом имеют сходные критерии относительно признаков ФН и принципов назначения Г-КСФ с целью профилактики развития ФН. Критерии ФН, изложенные в практических рекомендациях RUSSCO, приведены в табл. 1. Г-КСФ используются для профилактики у пациентов, получающих схемы ХТ с высоким риском развития ФН (20% и выше). Для схем с промежуточным риском (10–20%) также рекомендуется рассмотрение возможности использования Г-КСФ, особенно если присутствуют дополнительные факторы риска, зависящие от характеристик пациента [19, 20].

Филграстим

Миелоидспецифический цитокиновый фактор, моделирующий колониестимуляцию гранулоцитов (Г-КСФ), является основным фактором роста, используемым для увеличения продукции нейтрофилов. В середине 1960-х годов Брэдли и Меткалф в Мельбурне (Австралия) и Ичикава, Пуцник и Сакс в Реховоте (Израиль) независимо друг от друга открыли колониестимулирующие факторы. Прошло 20 лет между открытием Г-КСФ и его доступностью для клинических исследований,

Таблица 1. Критерии ФН [19]

Table 1. Febrile neutropenia criteria [19]

Рекомендации организации	Критерии ФН	Тактика применения Г-КСФ
RUSSCO	Фебрильная лихорадка (однократное повышение температуры тела $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ либо $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ сохраняющаяся более 1 ч); АЧН ≤ 500 кл./мкл; АЧН ≤ 1000 кл./мкл, если в течение следующих 2 сут вероятно их снижение до ≤ 500	При высоком прогнозируемом риске ФН; при нозологиях и режимах лечения с высоким риском развития ФН; при истощении костного мозга, в том числе у пациентов старше 65 лет, или вследствие повторных курсов противоопухолевого лечения; для обеспечения оптимальной интенсивности лечения в тех случаях, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на выживаемость

наполненных волнениями и разочарованиями, когда многие исследователи пытались охарактеризовать эти факторы и понять их физиологическое значение. Исследования были сложными, поскольку ткани и биологические жидкости содержат только следовые количества колониестимулирующей активности. Обнаружение того, что уровень КСФ повышается при инфекциях и после воздействия эндотоксина и варьирует в зависимости от уровня нейтрофилов, позволило предположить его непосредственную роль в регуляции выработки и развертывания нейтрофилов. В период с 1984 по 1987 г. применение методов современной молекулярной биологии привело к тому, что ген Г-КСФ человека был трансдуцирован и включен с помощью технологии рекомбинантной ДНК в *Escherichia coli* и превращен в препарат филграстим, который одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 1991 г. Это открыло новую эру лечения онкологических больных с применением дозоинтенсивной ХТ [21].

В 2005 г. опубликованы результаты III фазы многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования использования филграстима в сопроводительной терапии у больных мелкоклеточным раком легкого (МКРЛ) [22]. Целью данного исследования было определение факторов риска развития ФН, а также произведен плацебо-контролируемый

анализ эффективности применения филграстима для профилактики развития и терапии ФН, развившейся на фоне комбинированной ХТ у больных МКРЛ.

В общую выборку исследования включены 244 пациента, проходящих шесть 21-дневных циклов ХТ с применением циклофосфида (1000 мг/м² в 1-й день), доксорубина (50 мг/м² в 1-й день) и этопозиды (120 мг/м² в 1–3-й дни) по поводу распространенной стадии МКРЛ (без поражения костного мозга). Пациенты случайным образом распределены на 2 группы: экспериментальной группе через 24 ч после последнего введения химиопрепарата вводили филграстим в дозе 230 мг/м², а в контрольной группе – эквивалентный объем плацебо. При первых признаках развития у пациентов ФН (температура $\geq 38,2^{\circ}\text{C}$ одновременно с абсолютным числом нейтрофилов – $\text{ACH} < 1000 \text{ кл./мкл}$) больных вне зависимости от группы переводили на открытое введение филграстима. При отсутствии случаев ФН пациенты продолжали слепое исследование согласно изначальному распределению по группам. Из первоначальной общей выборки 5 пациентов исключены из исследования до начала лечения, таким образом, всего 233 пациента получали препарат и подлежали оценке безопасности. Ввиду случаев открытого введения филграстима, предусмотренного протоколом, только 231 пациент подлежал оценке эффективности. Из больных, подходящих для оценки эффективности, 120 рандомизированы для приема плацебо, а 111 – для приема филграстима. В результате анализа полученных данных наблюдались значительные различия в частоте развития ФН. Совокупный процент пациентов, у которых зарегистрировано развитие ФН на протяжении всего исследования, составил 74% (95% доверительный интервал – ДИ 66–82) в группе плацебо по сравнению с 38% (95% ДИ 29–47) в группе филграстима, снижение примерно на 50% ($p < 0,0001$).

Только у 17% пациентов, изначально включенных в группу слепого плацебо, не наблюдалось признаков развития ФН, и, соответственно, они остались в данной группе до конца исследования. У пациентов, рандомизированных для приема плацебо, у которых отмечалась ФН и которые были переведены на прием филграстима открытого типа, частота последующего развития ФН составляла 14% (после перевода на открытое применение филграстима). У пациентов, рандомизированных в группу слепого применения филграстима, также отмечалось развитие ФН. В целом 13% слепых и открытых курсов филграстима осложнялись ФН. Во всех слепых циклах частота нейтропении 4-й степени составляла 89% в группе плацебо (95% ДИ 85–93) по сравнению с 56% в группе филграстима (95% ДИ 51–60; $p < 0,0001$).

Результаты данного исследования продемонстрировали высокое значение применения филграстима с целью профилактики и терапии ФН у пациентов, получающих режимы ХТ с высоким риском развития ФН.

Важным с экономической точки зрения при профилактическом назначении филграстима является выбор продолжительности применения препарата. Так, в 2020 г. опубликованы результаты канадского исследования [23]. Его целью было сравнение эффективности разных по продолжительности схем профилактики ФН с использованием филграстима у пациентов с диагнозом РМЖ, проходящих ХТ.

Больные рандомизированы для приема филграстима в течение 5 (184, 39,5%) или 7/10 (282, 60,5%) дней. В первичном анализе разница в риске ФН или госпитализации по поводу лечения за цикл составила -1,52% (95% ДИ -3,22–0,19), что свидетельствует о неменьшей эффективности 5-дневного режима приема филграстима по сравнению с 7/10 днями. Общая доля пациентов, у которых был хотя бы один случай ФН или госпитализации по поводу лечения, составила 11,8 и 14,96% для групп 5 и 7/10 дней соответственно (разница рисков -3,17%, 95% ДИ 9,51–3,18).

Тем не менее вопрос о целесообразности раннего прекращения введения филграстима не так однозначен. Одна из причин назначения филграстима до достижения уровня АЧН не менее $10 \times 10^9/\text{л}$ заключается в том, что в течение первых 48 ч после прекращения приема препарата уровень АЧН может снизиться примерно на 50% [24]. Следовательно, более раннее

прекращение приема филграстима может подвергнуть пациента большому риску развития ФН и связанных с ней негативных последствий.

Так, в пользу применения филграстима более 7 дней можно привести исследование D. Weysker и соавт. [25], в которое включены 5477 пациентов с солидными опухолями и неходжкинскими лимфомами, получающих ХТ. Риск развития ФН, требующей стационарного лечения с поправкой на характеристики пациентов, был в 2,4 (95% ДИ 1,6–3,4) и 1,9 (1,3–2,8) раза выше при 1–3 (N=8371) и 4–6 (N=3691) днях профилактики филграстимом соответственно по сравнению с 7 днями и более (N=2226). Среди пациентов, у которых развилась ФН, последствиями после 1–3 и 4–6 (по сравнению с 7 днями и более) дней профилактики филграстимом были увеличение летальности: 8,4% (n/N=10/119) и 4,0% (3/75) против 0% (0/34); длительная продолжительность пребывания в стационаре: средние значения: 7,4 (N=243) и 7,1 (N=99) против 6,5 дней (N=40). Финансовая составляющая (затраты на лечение): средние значения – 18 912 (N=225) и 14 907 (N=94) дол. против 13 165 дол. (N=39).

В связи с этим невозможно сделать однозначные выводы о том, сколько дней должна длиться поддерживающая терапия. Длительность применения Г-КСФ короткого действия зависит от множества факторов, таких как схема ХТ, морфологический тип опухоли, общий статус пациентов, ранее проведенная терапия и сопутствующие заболевания.

Эмпэгфилграстим

Отличием пролонгированных форм от коротких форм Г-КСФ является пегилирование – присоединение водорастворимого неионного полимера полиэтиленгликоля. Пегилирование увеличивает период полужизни молекулы и обеспечивает защиту от немедленного протеолиза, что делает невозможным выделение через почки при первом прохождении, а также распознавание антителами. Выведение пегилированных Г-КСФ осуществляется нейтрофилами. Этим и обеспечивается главное преимущество пролонгированных форм Г-КСФ – однократное введение препарата на курс ХТ. Более сложный технологический процесс производства увеличивает стоимость данного препарата [26], но при фармакоэкономическом подсчете в реальной практике это не всегда так.

В 2018 г. проведен метаанализ P. Cornes и соавт. [27], в котором исследователи сравнивали Г-КСФ короткого и пролонгированного действия. Проанализировано 4044 статьи и отобрано для метаанализа 36 публикаций. Авторы выделяют, что пролонгированные Г-КСФ снижают риск ФН на 13% и достоверно снижают частоту ФН-опосредованных госпитализаций на 32%.

Во 2-м метаанализе Y. Wang и соавт. [28] исследователи попытались сравнить основные 11 препаратов Г-КСФ (балутрастим, эмпэгфилграстим, филграстим, биоаналог коротких форм Г-КСФ, биоаналог пролонгированных форм Г-КСФ, ленограстим, леридистим, липэгфилграстим, мекапэгфилграстим, пэгфилграстим и пэгтеограстим) с точки зрения эффективности при ФН и тяжелой нейтропении, а также переносимости при лечении пациентов после цитотоксической ХТ. Для этого проведено сравнение 73 рандомизированных контролируемых исследований с участием 15 124 онкологических больных. Результат показал, что филграстим, пэгфилграстим, эмпэгфилграстим, ленограстим и мекапэгфилграстим могут снижать частоту ФН (отношение шансов – ОШ 0,49, 95% ДИ 0,38–0,62; ОШ 0,18, 95% ДИ 0,06–0,56; ОШ 0,47, 95% ДИ 0,29–0,76; ОШ 0,05, 95% ДИ 0,00–0,96) по сравнению с плацебо. Частота побочных эффектов была выше у пациентов, получавших филграстим, пэгфилграстим или ленограстим, по сравнению с плацебо (ОШ 2,07, 95% ДИ 1,08–3,97; ОШ 1,91, 95% ДИ 1,27–2,87; ОШ 8,31, 95% ДИ 4,11–16,8). Нужно акцентировать внимание на том, что филграстим был хуже, чем пэгфилграстим, с точки зрения снижения частоты ФН (ОШ 1,46, 95% ДИ 1,07–1,99) [28].

Таким образом, внедрение эмпэгфилграстима в клиническую практику целесообразно с точки зрения снижения частоты ФН и числа нежелательных побочных эффектов. Кроме этого, эмпэгфилграстим характеризуется удобством

в использовании для пациентов, улучшением психологического состояния пациентов путем создания поддерживающей и эмоционально благоприятной среды за счет сокращения сроков пребывания в стационаре.

Одним из сдерживающих факторов для назначения эмпагфилграса является стоимость препарата, которая превышает филграсим. Ввиду изложенного необходимо провести фармакоэкономический анализ, позволяющий оценить экономические затраты и компенсацию по клинко-статистическим группам (КСГ) для медицинского учреждения.

Цель исследования – оценка фармакоэкономической эффективности применения Г-КСФ коротких и пролонгированных форм в условиях круглосуточного стационара (КСС).

Такая оценка проводится впервые на базе ГАУЗ ЧОКЦОиЯМ.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГАУЗ ЧОКЦОиЯМ. На основании медицинской документации проведен ретроспективный анализ с оценкой экономических затрат на проведенное лечение больных с диагнозом ЛМСМ в условиях КСС. За период с января 2018 по декабрь 2023 г. проведено лечение 62 пациенток с диагнозом ЛМСМ, саркома ТМ IV–IVA-стадии согласно классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (2009 г.) высокой степени злокачественности. Всем больным проведено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками с последующей противоопухолевой лекарственной терапией. ХТ проводили по следующей схеме: гемцитабин 900 мг/м² 1 и 8-й день + доцетаксел 100 мг/м² с применением Г-КСФ с учетом высокого риска развития ФН. Из всех случаев согласно данным историй болезни Г-КСФ короткого действия получали 38 человек (в среднем 7 введений), пролонгированного действия – 24 человека. Учитывали также затраты на проведение клинических анализов крови и пребывание в условиях КСС в медицинском учреждении.

Результаты

При анализе экономических затрат сравнивались схемы лечения гемцитабин 900 мг/м² 1 и 8-й день + доцетаксел 100 мг/м² + эмпагфилграсим (код схемы sh1207.1) и гемцитабин 900 мг/м² 1 и 8-й день + доцетаксел 100 мг/м² + филграсим (код схемы sh1070). Число койко-дней (ЧКД) составляло 9 при схеме с применением Г-КСФ пролонгированного действия и 15 дней – при применении Г-КСФ короткого действия. Важно отметить, что при использовании схемы лечения с препаратом филграсим у 6 больных ЧКД увеличено до 18 по причине стойкой нейтропении. В связи с этим в дальнейшем в рамках клинических случаев потребовалось проведение дополнительных анализов крови, тогда как в схеме с эмпагфилграсимом такого не отмечалось. Развития ФН не отмечено ни в одном случае.

Расчеты складывались из стоимости койко-дня в КСС – 1660 руб. (по прайсу онкоцентра: chelonco.ru), затрат учреждения по средней цене в аукционах на закупку Г-КСФ короткого и пролонгированного действия без учета затрат на основную терапию (табл. 2).

Согласно данным табл. 2 затраты на лечение пациенток с применением Г-КСФ короткого действия по сравнению с Г-КСФ пролонгированного действия сопоставимы. Медицинская помощь в стационарных условиях и в условиях дневного стационара оплачивается за законченный случай лечения заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний, в том числе КСГ заболеваний. Таким образом, как 9, так и 15 дней госпитализации оплачиваются по одному тарифу. При помощи расчетов стоимости за койко-день продемонстрировано то, как на первый взгляд более доступная терапия фактически увеличивает стоимость всей госпитализации.

Применение более дорогой пролонгированной формы не приводит к увеличению стоимости терапии и является экономически более целесообразным за счет меньшего пребывания пациента в стационаре, что позволяет сделать вывод о рациональном распределении работы койки и влиянии на улучшение эффективности оплаты медицинской помощи по показателю средней длительности пребывания в стационаре [29].

Таблица 2. Стоимость лечения (руб.) в КСС с применением Г-КСФ
Table 2. Cost of treatment (RUB) with granulocyte colony-stimulating factor in round-the-clock inpatient facility settings

Стоимость в КСС	Схема лечения (всего ЧКД госпитализации)	
	Гемцитабин 900 мг/м ² в 1, 8-й дни + доцетаксел 100 мг/м ² на 8-й день + филграсим 150 мкг/м ² или 5 мкг/кг в 9–15-й дни (15 ЧКД)	Гемцитабин 900 мг/м ² в 1, 8-й дни + доцетаксел 100 мг/м ² на 8-й день + эмпагфилграсим 7,5 мг на 9-й день (9 ЧКД)
Стоимость госпитализации из расчета ЧКД	24 900	14 940
Г-КСФ короткого действия	29 400	–
Г-КСФ пролонгированного действия	–	41 500
Итого	54 300	56 440
Тариф КСГ	68 091,11	68 091,11

Таким образом, схема с применением Г-КСФ пролонгированного действия эффективна, удобна в применении и экономически выгодна в рамках работы койки стационара.

Заключение

ЛМСМ – это агрессивная опухоль, требующая проведения эффективной противоопухолевой терапии. Основной схемой лекарственной терапии является комбинация препаратов гемцитабин 900 мг/м² 1 и 8-й день + доцетаксел 100 мг/м² + Г-КСФ. Схема требует длительного пребывания в КСС, что психологически негативно влияет на пациентку и нарушает качество их жизни. Важным фактором является и длительная загруженность койки. С учетом того, что данная схема сопряжена с высоким риском развития ФН (более 20%), согласно клиническим рекомендациям показано введение Г-КСФ короткого действия с 9 по 15-й день или однократное введение Г-КСФ пролонгированного действия. Данная терапия с применением эмпагфилграса позволяет на 6 дней сократить пребывание пациентки в стационаре, за счет этого она экономически более рентабельна. С учетом сравнительного анализа экономических затрат при использовании Г-КСФ пролонгированных и коротких форм установлено, что стоимость терапии является равнозначной, несмотря на более высокую стоимость препарата эмпагфилграсим. Кроме того, компенсация за данную схему лечения превышает затраты при лечении пациенток в условиях КСС.

Использование эмпагфилграса (Экстимия®) в условиях КСС нужно рассматривать как наиболее целесообразную схему для профилактики ФН с точки зрения высокой безопасности, эффективности, приверженности пациентов лечению в связи с удобством и низкой психологической нагрузкой нахождения в стационаре, а также в связи с меньшей экономической нагрузкой на бюджет медицинского учреждения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cancer Today. Available at: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&types=1. Accessed: 05.08.2024.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2022 [Zlokachestvennyye novooobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow, 2022 (in Russian)].
3. Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(Suppl. 2):51-8. DOI:10.1002/ijgo.12613
4. Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: Prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol*. 2003;89(3):460-9. DOI:10.1016/S0090-8258(03)00137-9
5. Kostov S, Kornovski I, Ivanova V, et al. New aspects of sarcomas of uterine corpus – A brief narrative review. *Clin Pract*. 2021;11(4):878-900. DOI:10.3390/clinpract11040103
6. Cui R, Wright J, Hou J. Uterine leiomyosarcoma: A review of recent advances in molecular biology, clinical management and outcome. *BJOG*. 2017;124(7):1028-37. DOI:10.1111/1471-0528.14579
7. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):263-79 [Nechushkina VM, Kolomic LA, Kravac OA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka tela matki i sarkom matki. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 1. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2023;13(3s2):263-79 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-263-79
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms Version 2.2024. March 6, 2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf. Accessed: 05.08.2024.
9. Hensley ML, Blessing JA, Degeest K, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: A Gynecologic Oncology Group phase II Study. *Gynecol Oncol*. 2008;109(3):323-8. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.02.024
10. Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol*. 2008;109(3):329-34. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.03.010
11. Tanaka K, Joyama S, Chuman H, et al. Feasibility and efficacy of gemcitabine and docetaxel combination chemotherapy for bone and soft tissue sarcomas: multi-institutional retrospective analysis of 134 patients. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):306. DOI:10.1186/s12957-016-1059-2
12. Crawford J, Dale DC, Kuderer 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 Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(2):109-18. DOI:10.6004/jnccn.2008.0012
13. Rossi L, Tomao F, Lo Russo G, et al. Efficacy and safety analysis of once per cycle pegfilgrastim and daily lenograstim in patients with breast cancer receiving adjuvant myelosuppressive chemotherapy FEC 100: A pilot study. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:457-62. DOI:10.2147/TCRM.S48387
14. Seebacher V, Reinthaller A, Koelbl H, et al. The impact of the duration of adjuvant chemotherapy on survival in patients with epithelial ovarian cancer – A retrospective study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169272. DOI:10.1371/journal.pone.0169272
15. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer – the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 1995;332(14):901-6. PMID:7877646
16. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258-66. DOI:10.1002/cncr.21847
17. Jairam V, Lee V, Park HS, et al. Treatment-related complications of systemic therapy and radiotherapy. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1028-35. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.0086
18. Handman E, Burgess AW. Stimulation by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor of Leishmania tropica killing by macrophages. *J Immunol*. 1979;122(3):1134-7. PMID:312818
19. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):62-71 [Sakaeva DD, Borisov KE, Bulavina IS, et al. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu febrilnoi neutropenii. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 2. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2023;13(3s2):62-71 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-62-71
20. Griffiths EA, Roy V, Alwan L, et al. NCCN Guidelines® insights: Hematopoietic growth factors, version 1.2022: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(5):436-42. DOI:10.6004/jnccn.2022.0026
21. Metcalf D. The colony stimulating factors. Discovery, development, and clinical applications. *Cancer*. 1990;65(10):2185-95. PMID:2189549
22. 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. *Support Cancer Ther*. 2005;3(1):36-46. DOI:10.3816/SCT.2005.n.023
23. Clemons M, Fergusson D, Simos D, et al. A multicentre, randomised trial comparing schedules of G-CSF (filgrastim) administration for primary prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in early stage breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(7):951-7. DOI:10.1016/j.annonc.2020.04.005
24. Gabrilove JL, Jakubowski A, Fain K, et al. Phase I study of granulocyte colony-stimulating factor in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Invest*. 1988;82(4):1454-61. PMID:2459163
25. Weyckel D, Barron R, Edelsberg J, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim: the importance of duration of prophylaxis. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:189. DOI:10.1186/1472-6963-14-189
26. Schellekens H, Hennink WE, Brinks V. The immunogenicity of polyethylene glycol: Facts and fiction. *Pharm Res*. 2013;30(7):1729-34. DOI:10.1007/s11095-013-1067-7
27. Cornes P, Gascon P, Chan S, et al. Systematic review and meta-analysis of short- versus long-acting granulocyte colony-stimulating factors for reduction of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Adv Ther*. 2018;35(11):1816-29. DOI:10.1007/s12325-018-0798-6
28. Wang Y, Chen L, Liu F, et al. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):15374. DOI:10.1038/s41598-019-51982-4
29. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования от 19.02.2024. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408486489/> Ссылка активна на 05.08.2024 [Metodicheskie rekomendatsii po sposobam oplaty meditsinskoi pomoshchi za schet sredstv obiazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniia ot 19.02.2024. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408486489/> Accessed: 05.08.2024 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU