

© Бездетко Н.В., 2011

УДК: 616.61.003.1-085.38-073.27:616.155.194]-085

Н.В. БЕЗДЕТКО

**КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЭРИТРОПОЭТИНОВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ**

N. BEZDETOKO

**CLINICAL AND ECONOMIC ASPECTS USE OF THE DRUG ERYTHROPOIETIN TO TREAT ANEMIA IN
PATIENTS RECEIVING DIALYSIS**

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключевые слова: фармакоэкономика, хроническая болезнь почек, анемия, эритропоэтины, активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия эпоэтин-бета, Мицерера.

Резюме. Наиболее эффективным методом лечения анемии у больных с хронической болезнью почек является заместительная терапия эритропоэтинами. В данном исследовании проведена сравнительная оценка фармакоэкономической эффективности применения активатора рецепторов эритропоэтина длительного действия препарата Мицерера по сравнению с эритропоэтинами многократного введения — препаратами рЭПО-альфа (Эпрекс®) и рЭПО-бета (Рекормон®) для лечения анемии у больных на гемодиализе в условиях украинской системы здравоохранения. Фармакоэкономический анализ проведен при помощи моделирования с построением дерева решений и метода минимизации затрат. Данные об эффективности препаратов рЭПО взяты из рандомизированных клинических исследований MAXIMA, PROTOS и RUBRA. В результате анализа выявлено, что перевод с препаратов рЭПО- и рЭПО-б на терапию Мицерерой пациентов с ХПН на гемодиализе в стадии поддерживающей терапии анемии позволяет снизить средние затраты на лечение анемии у одного пациента в 1,1-1,5 раза.

Summary. The most effective method for treating anemia in patients with chronic kidney disease is replacement therapy with erythropoietin. In the present pharmacoeconomic research was made the evaluation of effectiveness and economic consequences of treating anemia with different types of recombinant human erythropoietin — shorter-acting rEPO-alfa (Eprex), rEPO-beta (Recormon) and a new continuous erythropoietin receptor activator Mircera in patients with chronic kidney disease on hemodialysis in Ukrainian. Pharmacoeconomic analysis was performed using the methods decision tree and cost minimization analysis. Data on the efficacy of rEPO were taken from randomized clinical trials MAXIMA, PROTOS and RUBRA. A result of analysis revealed that the substitution of shorter-acting ESAs treatment Mircera can reduce the average cost of treatment of anemia for patients on hemodialysis in 1.1-1.5 times per patient.

Вступление. Одной из актуальных проблем современной нефрологии является хроническая болезнь почек (ХБП) — заболевание, характеризующееся длительными (не менее 3 месяцев) структурными и/или функциональными почечными изменениями по данным клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических исследований [6, 14]. Конечным результатом прогрессирования ХБП является формирование хронической почечной недостаточности (ХПН), которая приводит к существенному ухудшению качества жизни и преждевременной смерти пациентов [5].

Частым осложнением ХБП является анемия. Она представляет собой состояние, харак-

теризующееся снижением уровня гемоглобина (Hb) для мужчин и женщин после менопаузы Hb <120 г/л, для женщин в доменопаузном периоде и у пациентов препубертатного возраста Hb <110 г/л [11, 14]. Анемия может возникать еще задолго до терминальной стадии ХПН (диализа) и затем усиливаться по мере ее прогрессирования. На ранних стадиях ХБП анемия встречается у 5-20% больных, а у пациентов, находящихся на диализе — в 95% случаев. Наличие анемии является одним из основных факторов, ухудшающих состояние больных с ХПН. Выраженность и длительность анемии при ХПН во многом определяет тяжесть состояния и прогноз жизни больных. Напротив, ликвидация анемии способствует торможению темпов прогрессирования ХБП, частичному улучшению функции почек, продлевает додиализный период, повышает качество и продолжительность жизни пациентов путем органопротекции сердца и головного мозга [7, 11, 12].

На сегодняшний день считается, что основной причиной анемии у больных с ХПН являет-

Наталія Володимирівна Бездетко
bezdetkofarm@gmail.com

ся снижение синтеза почками гормона эритропоэтина [4]. Внедрение в клиническую практику лекарственных препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рЭПО) открыло новую эру в терапии анемии у больных с патологией почек. В клинических исследованиях доказано, что при использовании рЭПО уменьшается риск летального исхода, снижается частота и длительность госпитализаций, замедляется прогрессирование ХПН, уменьшается риск инфекционных осложнений и повышается качество жизни пациентов. Как наиболее эффективный метод лечения заместительная эритропоэтин-терапия включена в стандарт лечения больных ХБП, имеющих анемию [8, 18]. Она обычно состоит из 2 фаз (периодов): начальной фазы коррекции и следующей за ней фазы поддерживающей терапии.

В Государственном формуляре лекарственных средств Украины эритропоэтины представлены двумя МНН (эпоэтин альфа и эпоэтин бета), которым соответствуют семь торговых наименований лекарственных препаратов различных производителей, имеющие, соответственно, разную цену. С учетом того факта, что пациенты с ХБП должны лечиться на протяжении всей жизни, наряду с клиническими важное значение приобретают экономические аспекты лечения.

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка клинико-экономической эффективности применения различных препаратов эритропоэтинов для поддерживающей терапии анемии у больных с ХБП на этапе диализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сравнение клинико-экономической эффективности проведено между оригинальными препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина альфа (препарат Эпрекс, «Janssen-Cilag», Швейцария), эритропоэтина бета (препарат Рекормон, «Hoffmann La-Roche», Швейцария) и активатором рецепторов эритропоэтина длительного действия — метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (препарат Мирцера, «Hoffmann La-Roche», Швейцария).

Основным критерием выбора препаратов для анализа было наличие прямых сравнительных клинических исследований с высоким уровнем доказательности [3, 13, 15]. Биоаналоги оригинальных рЭПО не включались в исследование, поскольку прямые сравнительные клинические исследования между ними и оригинальными препаратами рЭПО отсутствуют. Вместе с тем, в ряде работ показано, что биоаналоги имеют отличную от оригинальных рЭПО степень очистки, рН, осмолярность, содержат различные примеси, изомеры, агрегаты [2, 9], в связи с чем совершенно неправомерна экстраполяция пока-

зателей клинической эффективности и безопасности, полученных на оригинальных препаратах рЭПО, на их биоаналоги.

При проведении расчетов принимались следующие допущения:

- все пациенты получают поддерживающую терапию препаратами рЭПО;
- анемия уже скорректирована, поэтому дозы препаратов стабильные;
- длительность терапии 1 год.

Расчет экономической эффективности различных рЭПО для пациентов с ХПН, находящихся на этапе коррекции анемии не проводился, учитывая большое количество факторов, влияющих на достижение целевого уровня Hb на этом этапе лечения (большой разброс доз рЭПО, разная степень дефицита железа в начале терапии рЭПО, наличие хронического воспаления, белково-энергетической недостаточности и др.), а также значительную индивидуальную вариабельность длительности этапа коррекции.

Экономическая целесообразность применения различных рЭПО у пациентов с ХБП оценена при помощи моделирования с построением дерева решений и фармакоэкономического метода минимизации затрат (cost-minimization analysis — СМА). При этом методе путем сравнения стоимости альтернативных схем лекарственной терапии выбирается схема с минимальными затратами [10, 17]. Данный метод используется только при доказанной равной клинической эффективности сравниваемых схем лечения. Данные об эффективности анализируемых препаратов рЭПО взяты из результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ), указанных ниже [16, 19, 20]. Стоимость препаратов рЭПО определялась как средняя оптовая цена (без учета розничной надбавки) по состоянию на 01.08.2011 г. по данным электронной базы еженедельника «Аптека on line» [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Суть клинико-экономического анализа состоит в сравнении затрат, необходимых для достижения равного эффекта при использовании различных методов лечения. При этом данные об эффективности сравниваемых методов должны иметь высокий уровень доказательности. Поэтому на первом этапе исследования нами был проведен поиск РКИ, посвященных изучению возможности перевода пациентов, находящихся на гемодиализе и получающих рЭПО частого дозирования на Мирцеру. В результате проведенного поиска были отобраны три многоцентровых РКИ III фазы проведенных на достаточно большом контингенте пациентов [16, 19, 20]. Характеристика этих исследований представлена в таблице 1.

Таблиця 1

Характеристика сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности терапии анемии различными препаратами рЭПО у больных с ХПН, находящихся на диализе

Исследование	Тип исследования	Число больных	Препараты	Путь введения
MAXIMA, 2007 [15]	многоцентровое РКИ	224	Мирцера	в/в
		226	рЭПО α и β	в/в
PROTOS, 2007 [16]	многоцентровое РКИ	191	Мирцера	п/к
		191	рЭПО α и β	п/к
RUBRA, 2008 [17]	многоцентровое РКИ	168	Мирцера	в/в и п/к
		168	рЭПО α и β	в/в и п/к

Критерием эффективности терапии во всех исследованиях было поддержание стабильного це-

левого уровня Нв. Доза Мирцеры для каждого пациента рассчитывалась, учитывая недельную дозу рЭПО, полученную пациентом ранее. Дальнейшие наблюдения показали, что основной параметр эффективности (среднее отклонение уровня Нв от исходного) между группами пациентов, продолжавших получать рЭПО многократного введения и переведенных на Мирцеру, не отличался. Побочные эффекты в большинстве случаев были слабо и умеренно выраженными и схожи во всех группах пациентов. Таким образом, имеются убедительные доказа-

тельства (уровень доказательности А) [3, 15] равной клинической эффективности и безопасности рЭПО многократного введения и Мирцеры (в соответствующих дозировках) при разных путях введения. Для суждения о клинико-экономической эффективности следует сравнить затраты на соответствующие схемы лечения.

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению Мирцеры переход с рЭПО многократного введения (альфа или бета) осуществляется в соответствии с дозами, указанными в таблице 2.

Таблица 2

Перевод пациентов с анемией с лечения рЭПО многократного введения на Мирцеру

Предшествующая доза рЭПО (ЕД/неделя)	Доза Мирцеры	
	Один раз в месяц (мкг/месяц)	Один раз в две недели (мкг/2 недели)
<8000	120	60
8000 – 16000	200	100
>16000	360	180

С учетом формы выпуска рЭПО многократного введения (шприцы по 2000 ед.) и Мирцеры (шприцы по 50, 75 и 100 мкг) расчет стоимости лечения анемии альтернативными препаратами показал, что терапия Эпрексом

дешевле Мирцеры только в ситуации, когда пациент получает менее 4000 ед рЭПО в неделю, а Рекормоном – при потребности в рЭПО 2000-6000 ед и 10 000 ед. в неделю (рис. 1).

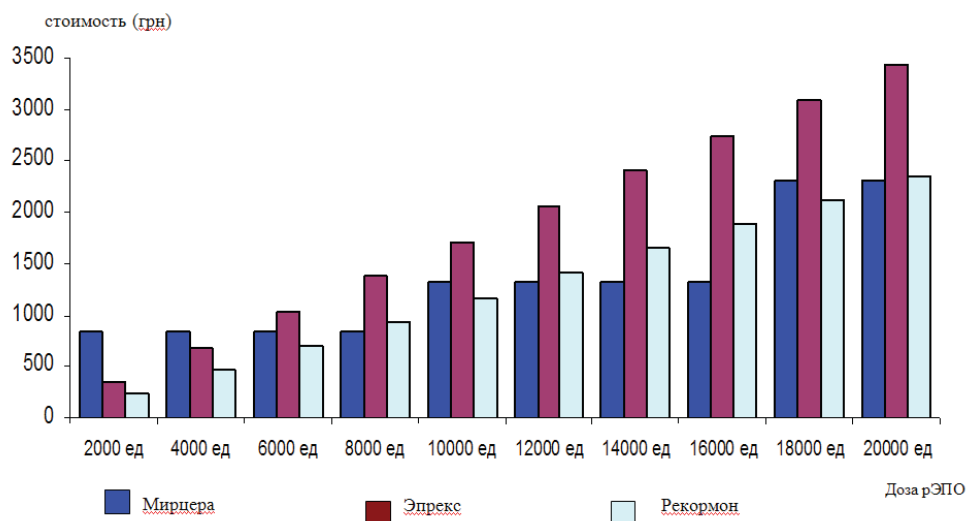


Рис. 1. Стоимость лечения анемии у пациентов с ХПН, находящихся на диализе различными рЭПО многократного введения и Мирцерой в дозах, соответственно инструкции по применению препаратов

В реальных условиях диализного отделения в настоящее время используется как рЭПО-альфа, так и рЭПО-бета, которые применяются в разных дозах. На следующем этапе расчетов мы провели моделирование динамики затрат на лечение анемии при переводе 100 пациентов с эпоэтинов многократного введения на Мирцеру. Для моделирования использовались данные РКИ MAXIMA, PROTOS и RUBRA. Результаты этих исследований, обобщающие данные о лечении

анемии более 1000 пациентов ХПН на диализе в 253 клинических центрах с высокой степенью вероятности могут быть экстраполированы на украинскую популяцию больных с ХБП.

Распределение больных в исследовании MAXIMA по степени тяжести анемии и соответствующим дозам препаратов рЭПО многократного введения представлены на рисунке 2, а соответствующее распределение при переводе на Мирцеру – на рисунке 3.

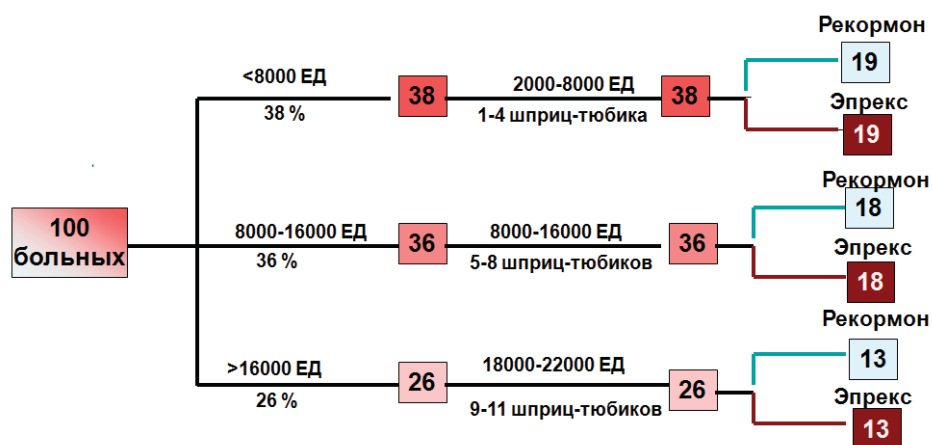


Рис. 2. Распределение больных в соответствии с тяжестью анемии и дозами рЭПО многократного введения в исследовании MAXIMA

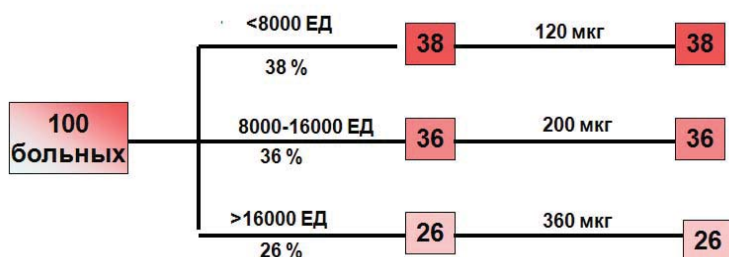


Рис. 3. Распределение больных в соответствии с тяжестью анемии и дозами препарата Мирцера в исследовании MAXIMA

Результаты фармакоэкономических расчетов, проведенные согласно данному распределению пациентов, показали, что прогнозируемая средняя стоимость лечения анемии у одного

больного в отделении гемодиализа препаратом Мирцера составит 1394 грн/неделю, что существенно ниже, чем при лечении рЭПО многократного введения (таблица 3).

Таблица 3

Средняя стоимость лечения анемии у одного пациента в отделении гемодиализа различными препаратами эритропоэтинов (по результатам рандомизированных клинических испытаний III фазы)

Препарат	Средняя стоимость лечения 1 пациента при разных путях введения препаратов (грн./неделя)		
	в/в (исследование MAXIMA)	п/к (исследование PROTOS)	в/в+п/к (исследование RUBRA)
Мирцера	1394	1046	1195
Эпрекс	2149	1565	1806
Рекормон	1472	1072	1237
Эпрекс/Рекормон	1810	1319	1521

Аналогичная закономерность получена при проведении фармакоэкономических расчетов стоимости лечения анемии у больных ХПН на гемодиализе по результатам исследований PROTON и RUBRA (см. табл. 3).

Как видно из представленных данных, равная клиническая эффективность лечения анемии рЭПО многократного введения и Мирцерой сочетается с явными экономическими преимуществами последнего. Средняя стоимость лечения анемии у одного пациента с ХПН на гемодиализе в зависимости от пути введения препаратов при применении Мирцеры в 1,1-1,5 раза ниже, чем при использовании рЭПО многократного введения альфа и бета.

Таким образом, результаты фармакоэкономических расчетов убедительно показывают, что при лечении анемии в стадии поддерживающей терапии перевод пациентов с ХПН на гемодиализе с рЭПО многократного введения (препараты Эпрекс и Рекормон) на активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия (препарат Мирцера) является экономически целесообразным при доказанной равной эффективности и безопасности при разных путях введения (в/в и п/к).

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного клинико-экономического исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Имеются убедительные данные (уровень доказательности А) о равной клинической эффективности и безопасности лечения анемии у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе рекомбинантными эритропоэтинами многократного введения (препараты Эпрекс и Рекормон) и активатором рецепторов эритропоэтина длительного действия (препарат Мирцера).
2. В условиях современного украинского фармацевтического рынка у пациентов с ХПН на гемодиализе в стадии поддерживающей терапии анемии перевод с препаратов рЭПО многократного введения на препарат длительного действия (Мирцера) является экономически целесообразным и позволяет снизить средние затраты на лечение одного пациента в 1,1-1,5 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аптека on line. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.pharmbase.com.ua>.
2. Белоусов Ю. Б. Могут ли быть биоэквивалентными биотехнологические продукты? / Белоусов Ю. // Ремедиум. - 2008. - № 6. - С. 9-13.
3. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. — М.: МедиаСфера, 2001. 392 с.
4. Гусева С.А., Гончаров Е.П. Анемии. — К.: Логос, 2004. — 408 с.
5. Дудар І. О. Якість життя пацієнтів із хронічними хворобами нирок, яких лікують з використанням

- методів ниркової замісної терапії / Дудар І. О., Гончар Ю. І. // Therapia. — 2007. - № 11. - С. 75-80.
6. Иванов Д. Д. Хронічна хвороба нирок / Иванов Д.Д. // Внутрішня медицина. — 2007. — №2. — С. 2-6.
7. Милованова Л. Ю. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью / Л. Ю. Милованова, А. Ю. Николаев, Т. А. Козлова и др. // Нефрол. и диал. — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 54-57.
8. Протокол надання медичної допомоги хворим з хронічною нирковою недостатністю. Додаток до наказу МОЗ №593 від 02-12-2004
9. Шило В. Ю. Биоаналоги в лечении анемии при хронической болезни почек: потенциальная польза или неоправданный риск? / Шило В. Ю. // Лечащий врач. - 2007. - № 9. - С. 81-84
10. Яковлева Л. В. Фармакоэкономика / Л. В. Яковлева, Н. В. Бездітко, О. О. Герасимова [та інш.] — Вінниця: Нова книга, 2009. — 208 с.
11. Bansal N. Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure. / N.Bansal, H.Tighiouart, D. Weiner et al. // Am J Cardiol. — 2007. — Vol. 99, №8. — P.1137-1142.
12. Brookhart M. A. Comparative mortality risk of anemia management practices in incident hemodialysis patients / M. A. Brookhart, S.Schneeweiss, J.Avon et al. // Jama. — 2010. — Vol. 303, №9. — P.857-864.
13. Centre for Evidence-Based Medicine [http:// www. cebm.net](http://www.cebm.net)
14. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A.S.Levey, K.U. Eckardt, Y. Tsukamoto et al. //Kidney Int. — 2005. — Vol. 67, №6 — P. 2089—2100.
15. Harbour R. A new system for grading recommendation in evidence based guidelines. / Harbour R., Miller J. // BMJ. — 2001. — Vol. 323. — P.334-336.
16. Levin N. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA) / N. Levin, S. Fishbane., F. Cafiedo et al. // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P.1415-1421.
17. Rascati K. L. Essentials of Pharmacoeconomics. — Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. —250 p.
18. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. / F. Locatelli, P. Aljama, P. B rny et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19, Suppl. 2. — P. 1-47.
19. Spinowitz B. C.E.R.A. Maintains Stable Control of Hemoglobin in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis when Administered Once Every Two Weeks. / B. Spinowitz, D. Coyne, C. Lok et al. // Am. J. Nephrol. — 2008. — Vol.28. — P.280-289.
20. Sulowicz W. Once-Monthly Subcutaneous C.E.R.A. Maintains Stable Hemoglobin Control in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis and Converted Directly from Epoetin One to Three Times Weekly / W. Sulowicz, F. Locatelli, J. P. Ryckelynck et al. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2007. — Vol. 2. — P.637-646.

Надійшла до редакції 19.10.2011
Прийнята до друку 24.11.2011