

УДК 658.8+614.2



АНАЛИЗ МИНИМИЗАЦИИ ЗАТРАТ ПРИМЕНЕНИЯ СТИМУЛЯТОРОВ ЭРИТРОПОЭЗА КОРОТКОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

И.С. Крысанов^{1,2}, В.Ю. Ермакова^{2,3}, Л.Б. Васькова³, М.В. Тяпкина³

¹ Медицинский институт непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств» Министерства образования и науки Российской Федерации
125080, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11

² ООО «Институт клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики»
141008, Россия, Московская обл., г. Мытищи, Новомытищинский пр-кт, 21/6

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Получено 10.09.2021

Принята к печати 22.10.2021

Клинические исследования, проведенные в различных странах, свидетельствуют о том, что применение эпоэтина альфа у пациентов с нефрогенной анемией при хронической болезни почек может повысить эффективность лечения, снизить число случаев сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений, а также смертность у пациентов с хронической болезнью почек.

Цель. Провести сравнительную клинко-экономическую оценку затрат на терапию нефрогенной анемии у взрослых пациентов, находящихся на диализе, рекомбинантными человеческими эритропоэтинами: эпоэтином альфа, дарбэпоэтином и эпоэтином бета (метоксиполиэтиленгликоль) длительного действия.

Методы. В исследовании были учтены прямые медицинские затраты на фармакотерапию нефрогенной анемии из расчета 1 года поддерживающей терапии по схеме: эпоэтин альфа – 3 раза в неделю, дарбэпоэтин альфа – 1 раз в неделю, эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль) – 1 раз в 2 недели или 4 недели. Проведен анализ «минимизация затрат» для эквивалентных поддерживающих доз эпоэтинов для внутривенного и подкожного применения. Эквивалентные эпоэтины альфа дозы были рассчитаны для среднестатистического пациента с массой тела 75 кг, путем пересчета недельной дозы эпоэтинов короткого действия (7500 МЕ) в эквивалентные через коэффициенты конвертации доз.

Результаты. У исследуемой гипотетической когорты больных эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа и эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль) не отличаются по эффективности в достижении целевых значений Hb и безопасности. При равной эффективности исследуемых препаратов, эпоэтин альфа внутривенно может являться у исследуемых больных менее затратной лекарственной терапией относительно эквивалентных доз, полученных расчетным путем: дарбэпоэтин на 14–24% и эпоэтина бета (метоксиполиэтиленгликоль) – на 4–30%. Перевод больных на подкожное введение позволяет снизить недельную дозу эпоэтина альфа на 20–30% за счет снижения частоты приема препарата до 2 раз в неделю, и сократить стоимость лекарственной терапии на треть.

Заключение. Эпоэтин альфа 2500 МЕ при внутривенном и подкожном введении может являться более экономичной лекарственной терапией в сравнении с эквивалентными дозами дарбэпоэтина и эпоэтина бета (метоксиполиэтиленгликоль).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; анемия; средства, стимулирующие эритропоэз; эпоэтин альфа; экономическая оценка

Список сокращений: в/в – внутривенный; ДА – дарбэпоэтин; ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; ЗПТ – заместительная почечная терапия; КИ – клинические исследования; ЛП – лекарственный препарат; ЛФ – лекарственная форма; МНН – международное непатентованное наименование; НДС – налог на добавленную стоимость; п/к – подкожный; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; рчЭПО – рекомбинантный человеческий эритропоэтин; ССЭ – средства стимуляторы эритропоэза; ХБП – хроническая болезнь почек; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ЭПО – эпоэтин.

Для цитирования: И.С. Крысанов, В.Ю. Ермакова, Л.Б. Васькова, М.В. Тяпкина. Анализ минимизации затрат применения стимуляторов эритропоэза короткого и длительного действия для коррекции нефрогенной анемии на фоне заместительной терапии. *Фармация и фармакология*. 2021;9(5):387-399. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-387-399

© И.С. Крысанов, В.Ю. Ермакова, Л.Б. Васькова, М.В. Тяпкина, 2021

For citation: I.S. Krysanov, V.Yu. Ermakova, L.B. Vaskova, M.V. Tiapkina. Cost-minimization analysis of using short and long-acting erythropoiesis-stimulating agents for correction of nephrogenic anemia against the background of substitution therapy. *pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(5):387-399. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-387-399

COST-MINIMIZATION ANALYSIS OF USING SHORT AND LONG-ACTING ERYTHROPOESIS-STIMULATING AGENTS FOR CORRECTION OF NEPHROGENIC ANEMIA AGAINST THE BACKGROUND OF SUBSTITUTION THERAPY

I.S. Krysanov^{1,2}, V.Yu. Ermakova^{2,3}, L.B. Vaskova³, M.V. Tyapkina³

¹ Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production
11, Volokolamsk Hwy., Moscow, Russia, 125080

² LLC "Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics"
Bld. 6, 21, Novomytishchinsky Ave., Mytishchi, Moscow region, Russia, 141008

³ Sechenov First Moscow State Medical University
Bld. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow, Russia 119991

E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Received 10 Sep 2021

Accepted 22 Oct 2021

Clinical trials conducted in various countries indicate that the use of epoetin alfa in patients with nephrogenic anemia in chronic kidney disease can increase the effectiveness of treatment, reduce the incidence of cardiovascular and infectious complications, and reduce mortality in patients with chronic kidney disease.

The aim of the article was to conduct a comparative clinical and economic assessment of the treatment costs of nephrogenic anemia in adult dialysis patients with recombinant human erythropoietins: epoetin alfa, darbepoetin and long-acting methoxy polyethylene glycol – epoetin beta.

Materials and methods. The study took into account direct medical costs of nephrogenic anemia pharmacotherapy on the basis of 1 year maintenance therapy according to the following scheme: epoetin alfa – 3 times per week, darbepoetin alfa – once per week, methoxy polyethylene glycol – epoetin beta – once per 2 or 4 weeks. A "costs minimization" analysis was performed for equivalent maintenance epoetins doses for intravenous and subcutaneous administrations. Epoetin alpha equivalents were calculated for an average patient weighing 75 kg by converting a weekly dose of short-acting epoetin (7500 IU) into equivalent doses using dose conversion factors.

Results. In the hypothetical cohort of patients under study, epoetin alfa, darbepoetin alfa, and methoxy polyethylene glycol – epoetin beta not differ in effectiveness in achieving target Hb values and in safety. With the equal effectiveness of the investigated drugs, in the studied patients, intravenous epoetin alfa can be less expensive drug therapy relative to the equivalent doses obtained by the calculation: darbepoetin by 14–24% and methoxy polyethylene glycol – epoetin beta by 4–30%. The change-over of patients to the subcutaneous administration makes it possible to decline a weekly dose of epoetin alfa by 20–30% by reducing the frequency of taking the drug to twice a week, and to reduce the cost of drug therapy by a third.

Conclusion. Intravenous and subcutaneous administrations of epoetin alfa 2500 IU may be a more economical drug therapy in comparison with the equivalent doses of darbepoetin and methoxy polyethylene glycol – epoetin beta.

Keywords: chronic kidney disease; anemia; erythropoiesis stimulating agent(s); epoetin alfa; economic assessment

Abbreviations: i.v. – intravenous; DA – darbepoetin; VEDs – vital and essential drugs; RRT – renal replacement therapy; CTs – clinical trials; MP – medicinal preparation; DF – dosage form; INN – international non-proprietary name; VAT – value added tax; s/c – subcutaneous; RCT – randomized controlled trial; r-HuEPO – recombinant human erythropoietin; ESA – erythropoiesis stimulating agent; CKD – chronic kidney disease; CKF – chronic kidney failure; EPO – epoetin.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время остро стоит вопрос высокой распространенности хронической болезни почек в общей популяции, отмечается, что она в среднем может достигать 13,4%, а по уровню охвата сопоставима с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Хронической болезни почек (ХБП) зачастую сопутствует нефрогенная анемия, которая осложняет течение ХБП и имеет тенденцию усугубляться по мере прогрессирования ХБП. В современной клинической практике анемия почечного генеза является частым осложнением и наблюдается при снижении клиренса креатинина до 40–60 мл/мин, она широко распространена при всех видах заместительной почечной терапии, но особенно выражена у пациентов на диализе (при отсутствии лечения уровень гемоглобина

ниже 10 г/дл может наблюдаться у 90% диализных пациентов)^{1,2}. Анемия ассоциируется с ухудшением качества жизни больных, ростом сердечно-сосудистых осложнений и частоты госпитализаций больных с ХБП³. Ключевым фактором в патогенезе нефрогенной анемии является дефицит выработки эндогенного эритропоэтина в почках. В клинической практике для лечения нефрогенной анемии широко используются препараты рекомбинантного человеческого

¹ Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). – 2019. – 169 с.

² Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года. Москва. – 2014. – 34 с. (дата обращения 08.09.2020 г.)

³ Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012 // Нефрология и диализ. 2013. – Т. 15, №1. – С. 14–53.

эритропоэтина (рчЭПО). Своевременная коррекция анемии до рекомендуемых целевых показателей позволяет повысить эффективность лечения в целом и снизить число случаев сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений у больных с ХБП⁴.

Диагноз нефрогенная анемия, согласно национальным Российским Рекомендациям, ставится больным с ХБП при снижении концентрации гемоглобина ниже среднего уровня на 2 стандартных отклонения с учетом возраста и пола. Анемией у больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ) считается снижение гемоглобина менее 11,5 г/дл у женщин и 13,5 г/дл у мужчин, а также менее 12,0 г/дл у лиц старше 70 лет⁵. В настоящее время согласно большинству рекомендаций целью лечения является достижение уровня гемоглобина 10–12 г/дл и в преддиализных стадиях ХБП, и у больных на диализе и после трансплантации почки. Международные рекомендации KDIGO 2012⁶ и российские клинические рекомендации по ХБП⁷ рекомендуют начинать лечение рчЭПО лишь при снижении уровня гемоглобина до 9–10 г/дл, при этом верхняя граница для большинства пациентов определена на уровне 11,5 г/дл. Достижение более высоких целевых показателей Hb не ассоциируется с существенно большей клинической эффективностью в отношении рисков смерти или сердечно-сосудистых осложнений, напротив, может ассоциироваться с большим риском неблагоприятных исходов (повышение артериального давления, тромбоза сосудистого доступа). Таким образом, использование максимально низких доз средств стимуляторов эритропоэза (ССЭ) для лечения нефрогенной анемии у пациентов с ХБП позволяет избежать рисков неблагоприятных сосудистых исходов, а также улучшить качество жизни [1], устранить анемический синдром и снизить частоту гемотрансфузий у пациентов, находящихся на гемодиализе⁸.

Принято считать, что частота побочных эффектов, таких как судороги, головная боль, увеличение потребности в гепарине во время гемодиализа, нарушение клиренса диализатора, гиперкалиемия не увеличивается существенно при использовании ССЭ. Одним из частых и серьезных нежелательных эффектов при терапии рчЭПО является возникновение или прогрессирование артериальной гипертензии – до 30% больных могут нуждаться в увеличении доз антигипертензивных препаратов. При лечении больных с ХБП, осложненной сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инсультом, ишемическим поражением сердца или поражением периферических сосудов рекомендуется с осторож-

ности назначать ССЭ, целевой диапазон гемоглобина может быть снижен до 10–11 г/дл.

В российских базах данных имеется ряд опубликованных работ по фармакоэкономическому анализу применения в условиях отечественного здравоохранения эпоэтинов короткого, промежуточного и длительного действия при нефрогенной анемии у больных с ХБП на заместительной терапии. Публикация Ягудиной Р.И. и соавт., 2009 [2], посвящена оценке эффективности ЭПО альфа (Эпрекс), ЭПО бета (Рекормон) и дарбэпоэтина (ДА) (Аранесп) у диализных и додиализных пациентов. В публикации Авксентьевой М.В. проводился сравнительный анализ затрат на терапию ДА и ЭПО альфа (оригинальный препарат Эпрекс) [3]. Работа Крысанова И.С. и соавт., 2016 [4] посвящена сравнительной оценке применения в реальной клинической практике ЭПО альфа (Эпрекс, Эральфон), ДА (Аранесп) и ЭПО длительного действия (Мирцера) у больных, находящихся на диализе. В данных работах показаны высокие затраты на ведение таких пациентов, однако они были проведены в период 2009–2016 гг. и не во всех работах отражены исследуемые лекарственные препараты, что обуславливает актуальность проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ. Сравнительный клинико-экономический анализ рчЭПО короткого, промежуточного и длительного действия, назначаемых для коррекции нефрогенной анемии у взрослых пациентов с терминальной хронической болезнью почек, нуждающихся в диализной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись:

1. РчЭПО короткого действия – эпоэтин альфа (ЭПО альфа). Торговое наименование: Эральфон®, формы выпуска: 2500 мкг шприц, владелец регистрационного удостоверения (ЛСР-006663/08) – ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия;

2. РчЭПО промежуточного действия – дарбэпоэтин альфа (ДА). Торговое наименование: Аранесп®, формы выпуска: 20 мкг, 30 мкг шприц, владелец регистрационного удостоверения (ЛСР-001710/07) – Амджен, Нидерланды. Торговое наименование Дарбэстим®, форма выпуска 20 мкг, 30 мкг, 40 мкг шприц, владелец регистрационного удостоверения (ЛП-005411) – ЗАО «БИОКАД», Россия;

3. РчЭПО длительного действия – эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль). Торговое наименование: Мирцера®, формы выпуска: 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг шприц, владелец регистрационного удостоверения (ЛСР-002182/08) – Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария;

Первичным источником данных послужили клинические рекомендации KDIGO 2012, обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек, Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии при ХПН, Национальные рекомендации по ХБП, а также ретроспективное, многоцентровое наблюдательное исследование (Choi P, 2013) [5].

⁴ Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года.

⁵ Там же.

⁶ Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек, 2012.

⁷ Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП), 2019.

⁸ Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года.

Поиск и отбор литературных данных по эффективности и безопасности применения рчЭПО для лечения нефрогенной анемии у взрослых пациентов, находящихся на диализе, проводился в доступных медицинских базах данных: база данных PubMed, Кокрановская библиотека Cochrane Library. Ключевые слова: epoetin [All Fields] AND CKD [All Fields] AND ("renal dialysis"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "dialysis"[All Fields]) OR "renal dialysis"[All Fields] OR "dialysis"[All Fields] OR "dialysis"[MeSH Terms]). Глубина поиска составила 15 лет – январь 2006 г. – июль 2020 г., исследования 2005 г. и ранее исключались из дальнейшего анализа.

При отборе работ предпочтение отдавалось мета-анализам, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), систематическим обзорам, затем клиническим исследованиям (КИ) без рандомизации. Из анализа исключались: исследования на животных; исследования, посвященные изучению лекарственной формы препарата; КИ 1–2 фазы; исследования, проводимые в педиатрической и/или гериатрической практике; КИ на когорте додиализных больных, КИ на когорте больных, имеющих сопутствующие заболевания: онкологические заболевания, диабет, ВИЧ-инфекцию и др.

В базе данных PubMed было найдено 140 публикаций, в базе данных Cochrane Library – 4. Для фармакоэкономического анализа с учетом критериев включения и исключения были отобраны 12 публикаций (рис. 1). Шесть работ (4 мета-анализа, 1 систематический обзор, 1 РКИ) были использованы для оценки эффективности и безопасности терапии: данные отчета Всемирной Организации здравоохранения⁹ и пять публикаций в

рецензируемых изданиях [6–10], данные фармакоэкономического исследования [11] были адаптированы к условиям отечественной системы здравоохранения и использованы при проведении фармакоэкономического исследования на национальном уровне, 5 КИ [5, 12–15] послужили источником данных для расчета эквивалентных доз исследуемых ЛП.

Российские и зарубежные клинические рекомендации рекомендуют двухэтапное лечение нефрогенной анемии. Первая фаза – коррекция анемии, целью которой является достижение нижней границы целевого уровня гемоглобина. В первой фазе лечения обычно применяют стартовые дозы рчЭПО¹⁰. Вторая фаза – поддерживающая терапия дозами ЭПО, которые на 20–30% ниже, чем стартовые¹¹. Принимая во внимание, что подбор доз и продолжительность 1 фазы в большей степени зависят от индивидуальных характеристик пациента, клинико-экономический анализ был проведен для поддерживающей фазы лечения из расчета 1 года непрерывной терапии. Для определения стандартных режимов дозирования препаратов ЭПО на стадии поддерживающей терапии (табл. 1) были проанализированы инструкции на медицинские препараты, международные¹² и национальные клинические рекомендации¹³ лечения больных с анемией при терминальной стадии ХБП, находящихся на диализе.

¹⁰ Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП), 2019.

¹¹ Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года.

¹² Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек, 2012.

¹³ Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года.

⁹ WHO EML 2016-2017 – Application for erythropoietin-stimulating agents (erythropoietin type blood factors). WHO EML 2016-2017 – Erythropoietin-stimulating agents December, 2016.

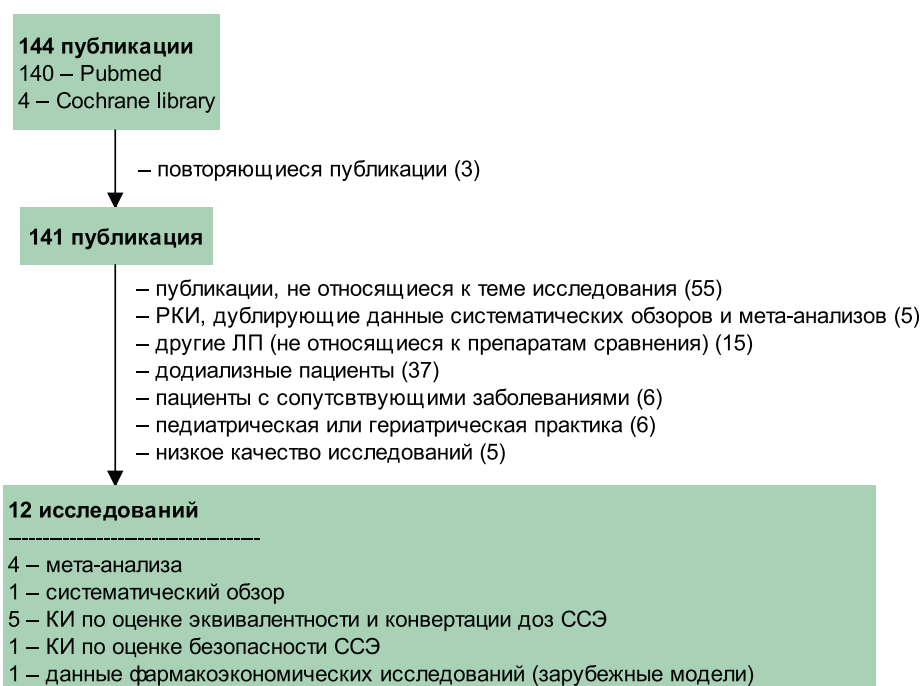


Рисунок 1 – Результаты отбора данных для клинико-экономического анализа

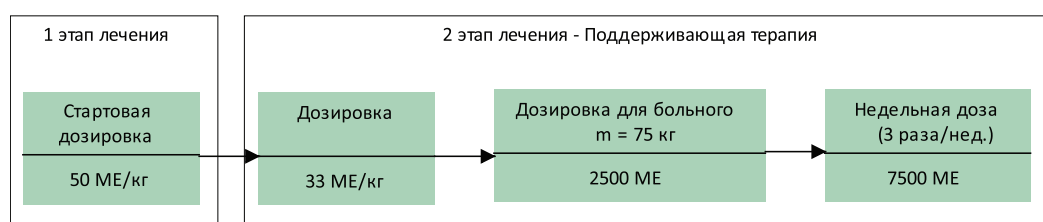


Рисунок 2 – Схема поддерживающей терапии эпоэтином альфа

Больной с ХБП, масса тела 75 кг

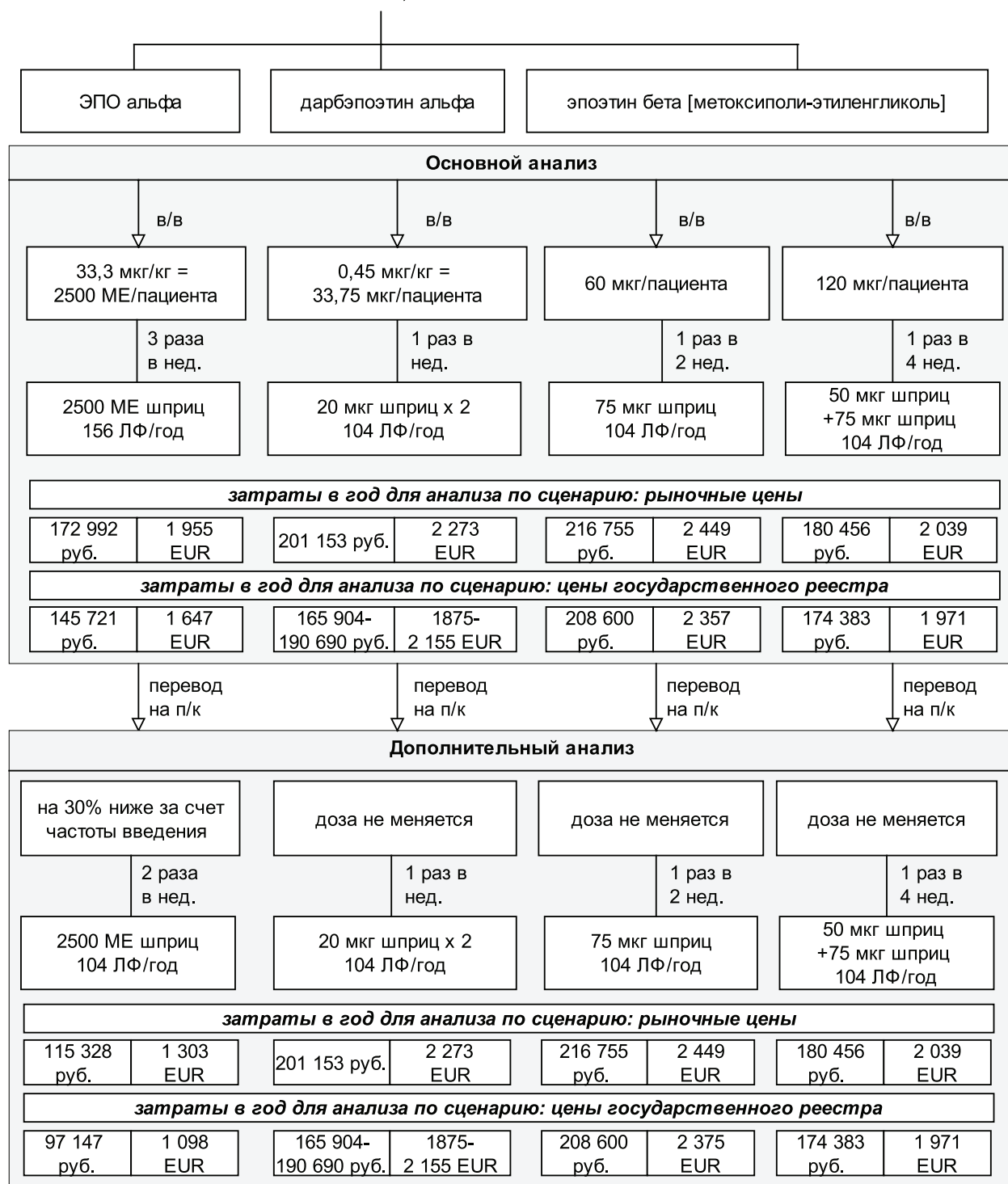


Рисунок 3 – Анализ затрат для ЭСС, применяемых подкожно

Таблица 1 – Алгоритмы поддерживающей лекарственной терапии нефрогенной анемии у целевой когорты больных

Международное непатентованное наименование	Способ введения	Схема поддерживающей терапии
ЭПО альфа	в/в	33,3 МЕ/кг – 3 р. в нед.
	п/к	снижение частоты введения до 1–2 р. в нед. (недельная доза на 30% ниже, чем при в/в)
ДА	в/в	0,45 мкг/кг – 1 р. в нед.
	п/к	0,90 мкг/кг – 1 р. в 2 нед.
ЭПО бета [метоксиполи-этиленгликоль]	в/в п/к	при переходе с других рчЭПО, если предыдущая недельная доза: <8000 МЕ/нед. ЭПО альфа
		<40 мкг/нед. ДА
		60 мкг – 1 р. в 2 нед.
		120 мкг – 1 р. в 4 нед.

Таблица 2 – Данные тендерных закупок препаратов стимуляторов эритропоэза (01.01.2020-06.07.2020), предельные цены государственного реестра лекарственных средств

Торговое наименование	МНН	Дозировка	Кол-во ед. в уп.	Цена за уп., руб.	Цена за 1 ЛФ (шприц), руб.
Сценарий 1 – расчет по реальным ценам фармацевтического рынка					
Эральфон	ЭПО альфа	2500МЕ	6	6 653,51	1 108,92
Аранесп	ДА	20 мкг	1	1 934,16	1 934,16
		30 мкг	1	3 289,00	3 289,00
Мирцера	ЭПО бета	50 мкг	1	5 544,48	5 544,48
	(метоксиполи-этиленгликоль)	75 мкг	1	8 336,74	8 336,74
		100 мкг	1	10 222,74	10 222,74
Сценарий 2 – расчет по ценам государственного реестра					
Эральфон	ЭПО альфа	2500МЕ	6	5 095,14	849,19 (934,11 с НДС)
Аранесп	ДА	20 мкг	1	1 666,87	1 666,87 (1 833,56 с НДС)
		30 мкг	1	2 502,22	2 502,22 (2 752,44 с НДС)
Дарбэстим	ДА	20 мкг	1	1450,21	1450,21 (1 595,23 с НДС)
			4	5800,83	1450,21 (1 595,23 с НДС)
			1	2176,51	2176,51 (2 394,16 с НДС)
			4	8706,02	2176,51 (2 394,16 с НДС)
		40 мкг	дозировка не представлена в перечне ЖНВЛП		
Мирцера	ЭПО бета	50 мкг	1	4 900,93	4 900,93 (5 391,02 с НДС)
	(метоксиполи-этиленгликоль)	75 мкг	1	7 293,72	7 293,72 (8 023,09 с НДС)
		100 мкг	1	9 293,47	9 293,47 (10 222,82 с НДС)

Примечание: средняя цена на фармацевтическом рынке за уп. – медиана за 1–2 кв. 2020 г.; * в скобках указана цена за 1 уп. по ценам гос. реестра с учетом НДС

Таблица 3 – Эквивалентные дозы ЭПО

Исходные данные	Коэфф. конверт.	Источник данных	Характеристика источника	Эквивалентная дозировка/нед.	Эквивалентная ЛФ (амп./шпр.)
Клинические исследования					
ЭПО короткого действия → Дарбэпоэтин альфа					
<8000 МЕ/нед.	–	Sulowicz W. et al., 2007 [15]	контролируемое, открытое, рандомизированное КИ с параллельными группами, фаза 3, оценка эффективности и безопасности ЭПО у пациентов с ХБП, n = 572	<40 мкг	20 мкг * 2 ЛФ /нед. 30 мкг/нед.
7500 МЕ/нед.	200:1	Kuwahara M. et al., 2015 [13]	проспективное КИ, оценка эффективности ЭПО у пациентов с ХБП на протяжении 144 недель, n = 297	37,5 мкг/нед.	20 мкг * 2 ЛФ /нед.
7500 МЕ/нед.	206:1	Fuller D.S. et al., 2018 [17]	анализ данных проспективного, когортного КИ «DOPPS», данные 5 фазы для 9 стран*, 164 медицинские организации, n = 3 281, пациенты с ХБП на диализе	36,4 мкг/нед.	20 мкг * 2 ЛФ /нед.
7500 МЕ/нед.	222:1	Raymond C.B. et al., 2008 [14]	ретроспективный анализ реальной практики (Канада) в рамках программы Manitoba Renal Program, n = 295, перитонеальный диализ	33,8 мкг/нед.	20 мкг * 2 ЛФ /нед.

Исходные данные	Коефф. конверт.	Источник данных	Характеристика источника	Эквивалентная дозировка/нед.	Эквивалентная ЛФ (амп./шпр.)
7500 МЕ/нед.	244:1	Raymond C.B. et al., 2008 [14]	ретроспективный анализ реальной практики (Канада) в рамках программы Manitoba Renal Program, n = 1086, гемодиализ	30,7 мкг/нед.	30 мкг/нед. (допущение)
ЭПО короткого действия → Эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль]					
7500 МЕ/нед.	255:1	Fuller D.S. et al., 2018 [17]	анализ данных проспективного, когортного КИ «DOPPS», данные 5 фазы для 9 стран*, 164 медицинские организации, n = 3 281, пациенты с ХБП на диализе	59 мкг/2 нед. 118 мкг/4 нед.	75 мкг * 2 ЛФ /мес. 75+50 мкг /мес.
Дарбэпоэтин альфа → Эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль]					
24,1 мкг/нед.	1:1,17	Choi P. et al., 2013 [5]	ретроспективное многоцентровое исследование, изучение и определение коэффициента эквивалентности средне-взвешенных доз ЭПО у пациентов с ХБП, находящихся на диализе, n = 302	28,6 мкг/нед. 57,2 мкг/2 нед. 114,4 мкг/4 нед.	75 мкг * 2 ЛФ /мес. 75+50 мкг /мес.
30,7 мкг/нед.	1:0,93	Kuwahara M. et al., 2015 [13]	проспективное КИ, оценка эффективности ЭПО у пациентов с ХБП на протяжении 144 недель, n = 297	28,6 мкг/нед. 57,2 мкг/2 нед. 114,4 мкг/4 нед.	75 мкг * 2 ЛФ /мес. 75+50 мкг /мес.
<40 мкг	–	Sulowicz W. et al., 2007 [15]	контролируемое, открытое, рандомизированное КИ с параллельными группами, фаза 3, оценка эффективности и безопасности ЭПО у пациентов с ХБП, n = 572	60 мкг/2 нед. 120 мкг/мес.	75 мкг * 2 ЛФ /мес. 75+50 мкг /мес.
Эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль] → Дарбэпоэтин альфа					
118 мкг/4 нед.	0.89: 1	Fuller D.S. et al., 2018 [17]	анализ данных проспективного, когортного КИ «DOPPS», данные 5 фазы для 9 стран*, 164 медицинские организации, пациенты с ХБП на диализе n = 3 281	>26,3 мкг/нед	30 мкг
27,4 мкг/нед.	1,06:1	Donck J. et al., 2014 [12]	мультицентровое, наблюдательное КИ, поиск эквивалентных доз ЭПО в реальной практике у пациентов с ХБП, n = 1027, гемодиализ	25,6 мкг/нед.	30 мкг
Международные и российские рекомендации					
ЭПО короткого действия → Дарбэпоэтин альфа					
7500 МЕ/нед.	200:1	KDIGO, 2012 ¹⁴	Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек, 2012 год	37,5 мкг/нед.	20 мкг * 2 ЛФ /нед.
7500 МЕ/нед.	200:1	Российские рекомендации 2014 ¹⁵	Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года	37,5 мкг/нед.	20 мкг * 2 ЛФ /нед.
7500 МЕ/нед.	200:1	Инструкции на ЛП	Официальные инструкции на лекарственные препараты, утвержденные Минздравом – (grls.rosminzdrav.ru)	37,5 мкг/нед.	20 мкг * 2 ЛФ /нед.
7500 МЕ/нед.	240:1	Федеральные рекомендации 2014 ¹⁶	Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической почечной недостаточности, 2014 год	31,25 мкг/нед.	20 мкг * 2 ЛФ /нед. 30 мкг/нед. (допущение)
ЭПО короткого действия → Эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль]					
<8000	–	Инструкции на ЛП	Официальные инструкции на лекарственные препараты, утвержденные Минздравом – (grls.rosminzdrav.ru)	60 мкг/2 нед. 120 мкг/мес.	75 мкг * 2 ЛФ /мес. 75+50 мкг /мес.
Дарбэпоэтин альфа → Эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль]					
<40 мкг	–	Инструкции на ЛП	Официальные инструкции на лекарственные препараты, утвержденные Минздравом – (grls.rosminzdrav.ru)	60 мкг/2 нед. 120 мкг/мес.	75 мкг * 2 ЛФ /мес. 75+50 мкг /мес.

Примечание: *включенные в анализ страны: Бельгия, Франция, Германия, Италия, Россия, Испания, Швеция, Турция, Великобритания.

¹⁴ Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012.

¹⁵ Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года.

¹⁶ Там же.

Таблица 4 – Количество годовых в/в доз рЧЭПО для поддерживающей терапии – основной анализ

МНН	Средняя дозировка на m=75 кг	Кратность приема	Эквивалентная ЛФ	Кол-во приемов	Кол-во ЛФ
ЭПО альфа	2500 МЕ	3 р. /нед.	2500 МЕ	156	156
ДА	37,5 мкг	1 р. /нед.	20+20 мкг	52	104
Эпоэтин бета (метоксиполи-этиленгликоль)	60 мкг	1 р. /2 нед.	75 мкг	26	26
	120 мкг	1 р. /4 нед.	75+50 мкг	13	26

Таблица 5 – Анализ минимизации затрат применения ЭПО в/в

ЛП	МНН	Кол-во ЛФ в год	Стоимость 1 ЛФ, руб. /евро	Затраты в год, руб. (евро)	Разница при переходе на ЭПО альфа	
					руб. / евро	%
Сценарий 1 – Расчет по реальным ценам фармацевтического рынка						
Эральфон 2500 МЕ	эпоэтин альфа	156	1 108,92 / 12.53 €	172 992 / 1 955 €	---	---
Аранесп 20 мкг	дарбэпоэтин альфа	104	1 934,16 / 21.85 €	201 153 / 2 273 €	- 28 161 / - 318 €	-14
Мирцера 75 мкг	эпоэтин бета (метоксиполи-этиленгликоль)	26	8 336,74 / 94.20 €	216 755 / 2 449 €	- 43 763 / - 494 €	-20
Мирцера 50 мкг+75 мкг		13	5 544,48 / 62.65 €	180 456	- 7 464	-4
		13	8 336,74 / 94.20 €	2 039 €	- 84 €	
Сценарий 2 – Расчет по ценам государственного реестра						
Эральфон 2500 МЕ	эпоэтин альфа	156	934,11 / 10.55 €	145 721 /1 647 €	---	---
Аранесп 20 мкг	дарбэпоэтин альфа	104	1 833,56 / 20.72 €	190 690 /2 155 €	- 44 969 / -508 €	-24
Дарбэстим 20 мкг	дарбэпоэтин альфа	104	1 595,23 / 18.03 €	165 904 /1 875 €	- 20 183 / - 228 €	-12
Мирцера 75 мкг	эпоэтин бета (метоксиполи-этиленгликоль)	26	8 023,09 / 90.66 €	208 600 /2 357 €	- 62 879 / -710 €	-30
Мирцера 50 мкг+75 мкг		13	5 391,02 /60.92 €	174 383	- 28 662	-16
		13	8 023,09 /90.66 €	1 971 €	- 324 €	

Согласно рекомендациям KDIGO, 2012 у гемодиализного пациента наиболее эффективной является частота введения короткодействующих ССЭ – ЭПО альфа – 3 раза в неделю, среди препаратов пролонгированного действия ДА обычно начинают с дозы 0,45 мкг/кг массы тела 1 раз в неделю подкожно (п/к) или внутривенно (в/в) для больных, находящихся на диализе, в поддерживающей фазе лечения продолжают вводить ДА один раз в неделю или переходят на введение один раз каждые две недели, повышая исходную дозу вдвое, наиболее оптимальным режимом дозирования метоксиполиэтиленгликоль эпоэтина бета является введение препарата каждые 4 недели. У больных, не получающих лечения диализом или получающих лечение перитонеальным диализом, предпочтительно использовать п/к введение, а при гемодиализе – в/в. Важно отметить, что для короткодействующих ССЭ эффективность п/к введе-

ния у гемодиализных пациентов выше, чем в/в, что позволяет снизить недельную дозу вводимого препарата на 30%, в то время как для долгодействующих ССЭ эффективность п/к и в/в введения является эквивалентной.

Горизонт исследования составил 1 год непрерывной терапии эритропоэтинами. Так как современные подходы к терапии анемии зачастую предполагают начало коррекции анемии на додиализном этапе лечения ХБП, то при расчете затрат для эпоэтина бета длительного действия в исследование были включены пациенты, находящиеся на диализе и ранее получавшие препараты ЭПО в объеме, эквивалентном средней поддерживающей дозе ЭПО альфа или ДА (<8000 МЕ/нед и <40 мкг/нед. соответственно).

Расчет затрат проводился по двум сценариям: по данным тендерных закупок исследуемых препаратов в 2020 году (01.01.2020-06.07.2020), а также по пре-

дельным отпускным ценам производителя (включая налог на добавленную стоимость, НДС), так как все исследуемые лекарственные формы включены в действующий перечень «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» (ЖНВЛП). Согласно инструкции на ЛП предварительно заполненные шприцы используются только для одной инъекции, в связи с чем, при расчете затрат принималось во внимание, что при необходимости введения одному пациенту части дозы остаток невостребованного ЛП в шприце утилизируется и не используется. В этой связи для фармакоэкономического анализа была рассчитана цена за 1 лекарственную форму (ЛФ) (шприц) (табл. 2). Средняя цена за упаковку на фармацевтическом рынке определялась как медиана среди всех цен завершающих тендерных закупок к моменту проведения исследования (основной анализ – сценарий 1) или как цена государственного реестра + налог на добавленную стоимость (НДС – 10%) (основной анализ – сценарий 2).

Для дарбэпоэтина с торговым наименованием Дарбэстим, который является воспроизведенным ЛП, данные по продажам за анализируемый период (01.01.2020-06.07.2020) отсутствовали, с 02.09.2020 лекарственный препарат был включен в перечень ЖНВЛП, поэтому для него произведен расчет по ценам государственного реестра. При пересчете затрат в евро использовался среднегодовой курс евро в 2021 г. – 1 евро = 88,5 руб.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мета-анализ Amato, 2017 [6] результатов 30 исследований охватывал выборку из 7843 пациентов с ХБП, из которых 21 исследование включало пациентов на гемодиализе или перитонеальном диализе. Результаты показали равную эффективность и безопасность эпоэтина альфа, ДА и эпоэтина бета [метоксиполиэтиленгликоль], однако ДА статистически достоверно превосходил ЭПО альфа по снижению числа трансфузий. В мета-анализ Saglimbene, 2017 [9] было включено 27 публикаций (n=5410): 7 – додиализные пациенты, 19 – пациенты, находящиеся на диализе, 1 – пациенты, требующие пересадки почки. Установлено, что эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль] в различных дозировках достоверно мало отличается по профилю безопасности и эффективности в сравнении с ЭПО альфа и ДА. В мета-анализ Palmer, 2014 [7] была включена 21 публикация (n=8328). Сравнительный анализ ДА и плацебо – 1 публикация; ДА и эпоэтина альфа – 16; ДА и эпоэтина бета (метоксиполиэтиленгликоль) – 4; ДА в разных режимах дозирования – 3; анализ различных способов введения ДА (в/в или п/к) – 4. Выявлено, что ДА снижал количество трансфузий у больных с ХБП 3-5 стадии, но не влиял на смертность и качество жизни больных, и

его общая эффективность была сопоставима с аналогами (ЭПО альфа, эпоэтином бета [метоксиполиэтиленгликоль]). В другом мета-анализе Palmer, 2014 [8], который включал 56 публикаций и 15596 больных, также не было выявлено различий в эффективности и безопасности ЭПО альфа в сравнении с ДА и эпоэтином бета (метоксиполиэтиленгликоль). Систематический обзор Wilhelm-Leen, 2014 [16] также показал, что ДА по эффективности и безопасности эквивалентен эпоэтину альфа. В многоцентровом рандомизированном контролируемом открытом исследовании Locatelli, 2019 [10] изучалась безопасность применения эпоэтина бета (метоксиполиэтиленгликоль) в сравнении с ЭПО альфа, ЭПО бета и ДА у 2818 пациентов с СКД (диализные и додиализные пациенты) с анемией в анамнезе. Исследователями установлено, что у целевой когорты больных прием эпоэтина бета (метоксиполиэтиленгликоль) один раз в месяц по безопасности в отношении случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений или смертности от всех причин не хуже препаратов-аналогов. Таким образом, на основании проанализированных данных мета-анализов, систематического обзора и РКИ был сделан вывод о сопоставимой эффективности в достижении целевых значений Hb и безопасности ЭПО альфа относительно ДА и эпоэтина бета (метоксиполиэтиленгликоль).

На следующем этапе проводимого исследования нами была рассчитана доза ЭПО альфа для этапа поддерживающей терапии согласно инструкции на ЛП. Так, для поддерживающей терапии рекомендовано снижение стартовой дозы 50 МЕ/кг в 1,5 раза (рис. 2).

Был проведен анализ ряда исследований [5, 12–15, 17], посвященных расчету коэффициентов конвертации доз ЭПО в эквивалентные. Полученные результаты (табл. 3) позволили обосновать выбор эквивалентных доз препаратов ЭПО различных поколений для среднестатистического больного с массой тела 75 кг.

Стоит отметить, что при конвертации короткодействующих ЭПО в ДА коэффициенты пересчета доз варьировали от 200:1 до 244:1, при конвертации доз короткодействующих ЭПО в метоксиполиэтиленгликоль – эпоэтин бета – коэффициент конвертации составлял 255:1, либо же указывалось, что недельная доза эпоэтина альфа менее 8000 мкг эквивалентна 60 мкг/1 раз в 2 недели либо 120 мкг/1 раз в 4 недели. При выборе эквивалентных доз акцент делался на коэффициентах, рекомендуемых международными и российскими клиническими рекомендациями и руководствами, а также коэффициентах пересчетов, используемых в реальной клинической практике [17]. Одним из ограничений модели также является тот факт, что в реальной клинической практике под-

держивающие дозы, которые могут получать пациенты с анемией при ХБП, находящиеся на диализе, могут существенно варьировать и в большей мере зависят от индивидуальных характеристик больных.

Таким образом, были определены и научно обоснованы эквивалентные дозы ССЭ для основного клинико-экономического исследования:

- Эпоэтин альфа – 2500 МЕ * 3 раза в неделю при в/в введении (согласно инструкции по применению и клиническим рекомендациям);
- Дарбэпоэтин альфа – 20+20 мкг (30,7–40 мкг) * 1 раз в неделю (дозировка 30 мкг/нед. включена в анализ чувствительности);
- Эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль] – 75 мкг (57,2–60 мкг) * 1 раз в 2 недели или 75+50 мкг (114,4–120 мкг) * 1 раз в 4 недели. При этом в ряде исследований отмечается, что доза ЭПО длительного действия у пациентов на диализе может варьировать от 100–200 мкг/4 недели (100 мкг (n=585) [18], 119 мкг (n=63) [19], 100–200 мкг (n=60) [20], 115 мкг (n=184) [21], 153 мкг (n=3281) [17]). В настоящем исследовании расчеты проведены для пациентов, получающих высокие дозы ЭПО длительного действия, эквивалентные дозам согласно клиническим рекомендациям.

В таблице 4 представлены результаты расчета количества в/в инъекций ССЭ в год в расчете на 1 пациента с терминальной стадией ХБП (при средней массе тела 75 кг).

Таким образом, в среднем частота инъекций эпоэтинов короткого действия составляет 156 в год, дарбэпоэтина альфа – 52 инъекции в год, эпоэтина бета [метоксиполиэтиленгликоль] – 13 инъекций или 26 инъекций в год для схем 1 раз/4 недели и 1 раз/2 недели соответственно.

Результаты основного клинико-экономического анализа минимизации затрат для ЛП, применяемых в/в представлены в таблице 5.

Выявлено, что при расчете по тендерным ценам в системе государственных закупок (данные 2020 г.) стоимость лечения анемии эпоэтином альфа 2500 МЕ составит 172 992 руб. (1 955 €) в расчете на одного больного в год. В сравнении с ДА применение эпоэтина альфа позволит снизить затраты на 28 161 руб. (318 €) в год в расчете на одного больного (14%). В сравнении с эпоэтином бета (метоксиполиэтиленгликоль) эпоэтин альфа позволяет сэкономить от 4 до 20%.

При расчете по ценам государственного реестра, разница в затратах будет являться более существенной – в сравнении с ДА затраты ниже на четверть (–24%), в сравнении с эпоэтином бета (метоксиполиэтиленгликоль) разница в затратах варьировала от –16% до –30%.

Стоит отметить, что у диализных больных ЭПО

короткого действия могут применяться также подкожно, что позволяет сократить на 20–30% вводимую дозу и, соответственно, затраты на лекарственные препараты. Далее на рисунке 3 представлены результаты анализа минимизации затрат в сравнительном аспекте для исследуемых препаратов при п/к введении.

Так как при п/к введении ЭПО альфа пациенту для достижения схожего эффекта требуется доза до 30% меньше, чем при в/в введении, это позволяет использовать меньшую кратность введения препарата (2 раза в неделю), что в свою очередь позволяет на треть сократить затраты на фармакотерапию с 172 992 руб. до 115 328 руб. (с 1 955 € до 1 303 €) или с 145 721 руб. до 97 147 руб. (с 1 647 € до 1 098 €) для рыночных цен и цен государственного реестра соответственно. ССЭ пролонгированного действия также могут применяться п/к, однако корректировка вводимой дозы не проводится.

Таким образом при переходе с в/в на п/к введение исследуемых ССЭ экономия при выборе эпоэтина альфа для коррекции нефрогенной анемии может достигать 50% (36–47% и 44–53% для рыночных цен и цен государственного реестра соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным российских клинических рекомендаций по лечению ХБП, мета-анализов [6–9], клинических [10] и ретроспективных исследований [17] с высоким уровнем убедительности можно констатировать, что в эффективности разных ЭСП для коррекции анемии не выявлено существенных различий. Также не показано существенных различий между оригинальными и биоподобными эпоэтинами [6, 22, 23]. Вместе с тем, известны случаи увеличения парциальной аплазии эритроцитов при использовании некоторых локально произведенных эпоэтинов (в Азии и Латинской Америке), что долго сопровождаться применением строгих протоколов одобрения биоподобных препаратов регуляторными органами отдельных стран, в том числе РФ¹⁷. Применение ЭСП позволяет достичь целевых показателей гемоглобина (100–120 мг/мл) при поддерживающей терапии в течение 6 месяце в и более у более чем 80% пациентов [24].

Настоящее исследование позволило актуализировать ранее полученные данные аналогичного исследования Крысанов, 2019 [25]. Предыдущее исследование включало маркетинговый анализ цен за 3 квартала 2018 года (01.01.2018–31.09.2018), в настоящем исследовании цены на лекарственные препараты были актуализированы согласно тендер-

¹⁷ Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). 2019

ным закупкам, проведенным в 2020 году (01.01.2020–06.07.2020), также в связи с обязательной перерегистрацией предельных отпускных цен производителей на ЛП, включенные в перечень ЖНВЛП, был проведен дополнительный анализ стоимости лечения, рассчитанной на основании цен государственного реестра.

Актуализированные результаты также свидетельствуют о том, что при применении в эквивалентных поддерживающих дозах у взрослых пациентов, ранее получавших терапию ЭПО, эпоэтин альфа (Эральфон®) при равной эффективности и безопасности имеет экономическое преимущество относительно дарбэпоэтина альфа (Аранесп®) и эпоэтина бета (метоксиполи-этиленгликоль) (Мирцера®) как при в/в, так и при п/к введении исследуемых лекарственных препаратов. Стоит отметить, что для больных, получающих диализ, предпочтительным является в/в введение, однако переход на п/к введение препарата также может быть рассмотрена для такой когорты больных. Для короткодействующих ССЭ эффективность п/к введения выше, чем в/в, что позволяет сократить кратность применения препаратов данной группы (2 раза в неделю), сократить вводимую дозу и затраты на лекарственную терапию относительно долгодействующих ССЭ на 30%, чья эффективность при п/к и в/в введении представляется равной при исследованных частотах дозирования¹⁸. При этом стоит отметить, что в реальной клинической практике не всем больным может подойти п/к метод введения, ввиду высокой болезненности таких инъекций для пациента или иных клинических особенностей.

Анализ чувствительности полученных в настоящем исследовании данных к изменению режима дозирования дарбэпоэтина альфа показал, что при снижении вводимой еженедельно дозы ДА с 2 ЛФ*20 мкг/нед. до 30 мкг (1 ЛФ*30 мкг) ([14, 15]), затраты в год на терапию эпоэтином альфа будут несущественно выше, чем дарбэпоэтином: в сравнении с ТН Аранесп стоимость терапии эпоэтином альфа в год выше на 1% (172 992 руб. и 171 028 руб. или 1 955 € и 1 933 €) или 2% (145 721 руб. и 143 127 руб. или 1 647 € и 1 617 €) при расчете по рыночным ценам и ценам государственного реестра соответственно; в сравнении с ТН Дарбэстим 30 мкг однократно в неделю стоимость терапии эпоэтином альфа в год выше на 17% (145 721 руб. и 124 496 руб. или 1 647 € и 1 407 €) при расчете по ценам государственного реестра, то есть результаты расчетов относительно воспроизведенного ДА являются чувствительными к изменению режима дозирования. Таким образом, для когорты больных, получающих ДА с недельной дозой

30 мкг, можно принять разницу в затратах годовой стоимости лечения в сравнении с оригинальным ДА 1–2% как не существенную, и в сравнении с воспроизведенным ЛП как существенную (17%).

Анализ чувствительности полученных данных к изменению режима дозирования ЭПО длительного действия со схемы 120 мкг 1 раз в 4 недели (13 ЛФ в год) до 120 мкг 1 раз в месяц (12 ЛФ в год) показал, что разница в затратах варьировала в пределах +4% до –9%, и зависит от методики расчета цен: расчет по реальным рыночным ценам или по ценам ЖНВЛП соответственно. Стоит отметить, что проведенные расчеты имеют ограничения и отражают затраты в сравнительном аспекте у пациентов, получающих высокие дозы Мирцеры (более 100 мкг в месяц), которые согласно коэффициентам пересчета по международным и российским клиническим рекомендациям являются эквивалентными режиму дозирования эпоэтина альфа 2500 МЕ/пациента * 3 раза в неделю (7500 МЕ/неделю). Масштабное исследование, проведенное в 9 странах мира, в т.ч. и в РФ показывает, что в реальной клинической практике средние назначаемые ЭПО длительного действия близки к высоким дозам [17].

Стоит отметить, что в исследовании Крысанова и соавт. 2016 г. [4] также изучалось применение эпоэтинов короткого, промежуточного и длительного действия у больных с нефрогенной анемией на гемодиализе. Пациенты получали разные дозировки препаратов в зависимости от целевого значения гемоглобина, так для достижения показателя 9 ± 1 г/дл в среднем больные получают эпоэтин альфа (биоаналог) 2558 МЕ/3 раза в неделю (7674 МЕ/недельная доза), ДА 25 мкг в неделю и ЭПО длительного действия 161 мкг в месяц. При допущении о пренебрежении разницей в расчетных значениях разовых доз до 6%, указанные выше дозы будут эквивалентны: эпоэтин альфа шприц 2500 МЕ * 3 р. в неделю – при пренебрежении погрешностью в 2%, дарбэпоэтин шприц 30 мкг * 1 р. в неделю – при условии использования шприца на 30 мкг для достижения разовой дозы 25 мкг и эпоэтин бета (метоксиполи-этиленгликоль) 100+50 мкг * 1 р. в 4 недели – при пренебрежении погрешностью в 6%. При этом стоит отметить, что в настоящем исследовании ЭПО альфа 2500 МЕ был по цене сопоставим с ДА 30 мкг (разница в затратах не превышала 2%) и являлся более экономичным в сравнении с ЭПО бета (метоксиполи-этиленгликоль) 75+50 мкг, таким образом, можно сделать заключение о сопоставимых затратах в сравнении с ДА и экономическом преимуществе в сравнении с ЭПО бета длительного действия 100+50 мкг, так как препарат с дозировкой 100 мкг имеет более высокую стоимость за уп. в сравнении с формой выпуска меньшей дозировки.

¹⁸ Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек, 2012.

Полученные результаты сравнения для в/в введения в паре ЭПО альфа и ЭПО бета длительного действия *1р./2 нед. нечувствительны к росту цен на ЭПО альфа (Эральфон®) до +20%, результаты сравнения в паре ЭПО альфа и ДА 20 мкг/нед. малочувствительные – при росте цен до +15% ЭПО альфа остается экономически более выгодной альтернативой. При этом в паре ЭПО альфа и эпоэтин бета (метоксиполи-этиленгликоль)*1р./ 4 нед. результаты являются чувствительными к росту цен на ЭПО альфа на 5% и выше. Результаты сравнения для п/к введения нечувствительны к росту цен на ЭПО альфа (будет являться более экономичным даже при росте цен на 50%).

Полученные выводы являются актуальными

при расчете затраты на одного пациента с средней массой тела 75 кг, и при допущении об округлении количества лекарственных форм на одну инъекцию до целых, для других значений массы тела расчеты могут отличаться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при равной эффективности и безопасности исследуемых ЛП ЭПО альфа 2500 МЕ 3 раза в неделю при в/в и п/к введении является более экономичной лекарственной технологией относительно дарбэпоэтина 40 мкг 1 раз в неделю и эпоэтина бета (метоксиполи-этиленгликоль) при схеме как 60 мкг 2 раза в месяц, так и 120 мкг 1 раз в месяц.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование проведено при финансовой поддержке фармацевтической компании «Сотекс», Россия. Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.С. Крысанов – разработка дизайна исследования, редактирование и окончательное утверждение статьи;
В.Ю. Ермакова – редактирование статьи, планирование и разработка дизайна исследования;
Л.Б. Васькова – редактирование статьи, планирование и разработка дизайна исследования;
М.В. Тяпкина – сбор материала, обработка данных, написание и редактирование статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Spinowitz B., Pecoits-Filho R., Winkelmayer W.C., Pergola P.E., Rochette S., Thompson-Leduc P., Lefebvre P., Shafai G., Bozas A., Sanon M., Krasa H.B. Economic and quality of life burden of anemia on patients with CKD on dialysis: a systematic review // J. Med. Econ. – 2019. – Vol. 22, No.6. – P. 593–604. DOI: 10.1080/13696998.2019.1588738.
2. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Морозов А.Л. Фармакоэкономическая оценка применения препаратов эритропоэтинов для лечения анемии у больных хронической почечной недостаточностью // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – №3. – С. 39–44.
3. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Лесничева М.В., Некрасова Н.И. Клинико-экономический анализ применения препарата Аранесп (дарбэпоэтин альфа) для лечения анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2009. – № 2. – С. 35–39.
4. Крысанов И.С., Факеева Т.С., Котенко О.Н. Фармакоэкономический анализ применения дарбэпоэтина альфа для коррекции анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе или на перитонеальном диализе // Качественная клиническая практика. – 2016. – №3. – С. 4–11.
5. Choi P., Farouk M., Manamley N., Addison J. Dose conversion ratio in hemodialysis patients switched from darbepoetin alfa to PEG-epoetin beta: AFFIRM study // Adv. Ther. – 2013. – Vol. 30, No.11. – P. 1007–1017. DOI: 10.1007/s12325-013-0063-y.
6. Amato L., Addis A., Saulle R., Trotta F., Mitrova Z., Davoli M. Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. originators in adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // J. Nephrol. – 2018. – Vol. 31, No.3. – P. 321–332. DOI: 10.1007/s40620-017-0419-5.
7. Palmer S.C., Saglimbene V., Craig J.C., Navaneethan S.D., Strippoli G.F. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – Vol. 31, No.3. – Art. No. CD009297. DOI: 10.1002/14651858.CD009297.pub2.
8. Palmer S.C., Saglimbene V., Mavridis D., Salanti G., Craig J.C., Tonelli M., Wiebe N., Strippoli G.F. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. – Vol. 8, No.12. – Art. No.CD010590. DOI: 10.1002/14651858.CD010590.pub2.
9. Saglimbene V.M., Palmer S.C., Ruospo M., Natale P., Craig J.C., Strippoli G.F. Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017. – Vol. 7, No.8. – Art. No.CD009904. DOI: 10.1002/14651858.CD009904.pub2.
10. Locatelli F., Hannedouche T., Fishbane S., Morgan Z., Oguey D., White W.B. Cardiovascular Safety and All-Cause Mortality of Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta and Other Erythropoiesis-Stimulating Agents in Anemia of CKD: A Randomized Noninferiority Trial // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2019. – Vol. 14, No.12. – P. 1701–1710. DOI:10.2215/CJN.01380219
11. Cuesta Grueso C., Poveda Andrés J.L., Garcia Pellicer J., Romá Sánchez E. Análisis de minimización de costes de darbepoetina alfa frente a epoetina alfa en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis [Cost minimisation analysis for darbepoetin alpha vs. epoetin alpha in chronic kidney disease patients on haemodialysis]

- // Farm. Hosp. – 2010. – Vol. 34, No.2. – P. 68–75. DOI: 10.1016/j.farma.2009.12.001. Spanish.
12. Donck J., Gonzalez-Tabares L., Chanliau J., Martin H., Stamatelou K., Manamley N., Farouk M., Addison J. Preservation of Anemia Control and Weekly ESA Dosage After Conversion from PEG-Epoetin Beta to Darbepoetin Alfa in Adult Hemodialysis Patients: The TRANSFORM Study // *Advances in Therapy*. – 2014. – Vol. 31, No.11. – P. 1155–1168. DOI: 10.1007/s12325-014-0161-5.
 13. Kuwahara M., Mandai S., Kasagi Y., Kusaka K., Tanaka T., Shikuma S., Akita W. Responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in patients with chronic kidney disease // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2015. – Vol. 19, No.4. – P. 598–605. DOI: 10.1007/s10157-014-1023-9.
 14. Raymond CB, Wazny LD, Vercaigne LM., Lesperance E.M., Skwarchuk D.E., Bernstein K.N. Conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa within the Manitoba Renal Program: evaluation of dose ratios // *CANNT J.* – 2008. – Vol. 18, No.1. – P. 39–43.
 15. Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.P., Balla J., Csiky B., Harris K., Ehrhard P., Beyer U. PROTOS Study Investigators. 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 // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 2, No.4. – P. 637–646. DOI: 10.2215/CJN.03631006.
 16. Wilhelm-Leen E.R., Winkelmayer W.C. Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with CKD: systematic review and meta-analysis // *Am J Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 66, No.1. – P. 69–74. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.12.012.
 17. Fuller D.S., Robinson B.M., Locatelli F., Pisoni R.L. Patterns of Erythropoiesis-Stimulating Agent Use in European Hemodialysis Patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study // *Nephron.* – 2018. – Vol. 140, No.1. – P. 24–30. DOI: 10.1159/000490202.
 18. Frimat L., Amirou M., Jaulin J.P., Sinnasse-Raymond G., Pau D., Zaoui P., Rostoker G.; Impact of comorbidities on hemoglobin stability in patients with chronic kidney insufficiency on hemodialysis, treated with CERA in current practice: The MIRIAD study // *Nephrol. Ther.* – 2019. – Vol. 15, No.3. – P. 162–168. French. DOI: 10.1016/j.nephro.2018.11.006.
 19. Oka S., Obata Y., Torigoe K., Torigoe M., Abe S., Muta K., Ota Y., Kitamura M., Kawasaki S., Hirose M., Uramatsu T., Yamashita H., Arai H., Mukae H., Nishino T. A Comparative Study of the Hemoglobin-Maintaining Effects Between Epoetin-β Pegol and Darbepoetin-α in Patients with Chronic Kidney Disease During 3 Months Before Dialysis Initiation. *Drugs R D.* – 2017. – Vol. 17, No.3. – P. 389–96. DOI: 10.1007/s40268-017-0188-6.
 20. Chacón-Araya M., Rey-Rodríguez D., Rodríguez De León F., Ramos-Esquivel A., Sunning T. Time spent on erythropoietin stimulating agents administration in hemodialysis centers in Panama: a time and motion study // *J. Med. Econ.* – 2019. – Vol. 22, No.8. – P. 736–741. DOI: 10.1080/13696998.2019.1600527.
 21. Kacarska-Fotevska I.I., Volckova N., Ilievska K., Donev D. Safety and Efficacy of Methoxy Polyethylene Glycol-epoetin Beta in Anemia Treatment in Patients on Hemodialysis: a Macedonian Experience // *Med. Arch.* – 2020. – Vol. 74, No.2. – P. 109–114. DOI: 10.5455/medarh.2020.74.109-114.
 22. Belleudi V., Trotta F., Addis A., Ingrassiotta Y., Ientile V., Tari M., Gini R., Pastorello M., Scodotto S., Cananzi P., Traversa G., Davoli M., Trifirò G.; Italian Biosimilar Network (ItaBioNet). Effectiveness and Safety of Switching Originator and Biosimilar Epoetins in Patients with Chronic Kidney Disease in a Large-Scale Italian Cohort Study // *Drug Saf.* – 2019. – Vol. 42, No.12. – P. 1437–1447. DOI: 10.1007/s40264-019-00845-y.
 23. Arantes L.H. Jr., Crawford J., Gascon P., Latymer M., Launay-Vacher V., Rolland C., Scotte F., Wish J. A quick scoping review of efficacy, safety, economic, and health-related quality-of-life outcomes of short- and long-acting erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of chemotherapy-induced anemia and chronic kidney disease anemia // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2018. – Vol. 129. – P. 79–90. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.010.
 24. Магдеев Р.М., Немоляева Е.К., Кондратьева Д.А., Жу-нева М.В. Фармакоэпидемиология препаратов, использующихся для коррекции анемии у пациентов на заместительной почечной терапии // *Фармакоэкономика: теория и практика.* – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 56. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakekonomika.2021.060.
 25. Крысанов И.С., Ермакова В.Ю., Васькова Л.Б., Тяпки-на М.В. Клинико-экономический анализ применения препаратов эритропоэтина для терапии анемии у взрослых больных, получающих заместительную тера-пию терминальной хронической болезни почек // *Ти-хоокеанский мед. журн.* – 2019. – №1. – С. 50–56. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.50-56

АВТОРЫ

Крысанов Иван Сергеевич – кандидат фар-мацевтических наук, доцент, заведующий курсом фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП»; начальник от-дела клинико-экономического анализа Института клинико-экономической экспертизы и фармакоэ-кономики. ORCID ID: 0000-0002-3541-1120. E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Ермакова Виктория Юрьевна – кандидат фар-мацевтических наук, доцент кафедры химии Перво-го МГМУ им. И.М. Сеченова; генеральный директор Института клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики. ORCID ID: 0000-0002-4822-7226. E-mail: ermakova.viktoria.yurievna@mail.ru

Васькова Лариса Борисовна – кандидат фарма-цевтических наук, доцент, доцент кафедры организа-ции и экономики фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченов-ский университет). ORCID ID: 0000-0003-3579-7577. E-mail: vaskovalb@mail.ru

Тяпкина Марина Владимировна – старший преподаватель кафедры организации и экономи-ки фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский уни-верситет). ORCID ID: 0000-0002-6709-0317. E-mail: marina-tya@ro.ru