УДК 616-006.441.04-08

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ПРЕПАРАТУ МАБТЕРА (РИТУКСИМАБ)

Бездетко Н. В., Яковлева Л.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

ph-econom@nuph.edu.ua

Вступ. Лімфоми – одне з небагатьох онкологічних захворювань, що може бути вилікувано повністю за умови використання біотехнологічних лікарських засобів (ЛЗ) і сучасних схем терапії. До появи таргетних засобів на основі моноклональних антитіл, лише 20% хворих на лімфому мали шанс на стійку ремісію після лікування. Використання засобів спрямованої дії дозволяє досягти значно кращих результатів порівняно зі звичайною хіміотерапією – після такої терапії пацієнти живуть і працюють протягом 9-10 років. Світова статистика дає сприятливий прогноз для 80% пацієнтів, які отримують своєчасне і повноцінне лікування новітніми ЛЗ [3,6]. В останні роки захворюваність на злоякісні лімфоми в Україні зростає. Все частіше хворіють молоді люди працездатного віку. З урахуванням світового досвіду в Україні розроблені і затверджені наказом МОЗ клінічні протоколи з надання медичної допомоги хворим з лімфомами, які передбачають застосування сучасних ЛЗ цілеспрямованої дії. Одним з таких засобів є ритуксимаб – протипухлинний засіб з групи моноклональних антитіл, без якого сьогодні важко уявити сучасне лікування лімфом. Ритуксимаб являє собою синтетичне (генно-інженерне) химерне моноклональне антитіло миші/людини, що виявляє специфічність до CD20 антигену, який виявляється на поверхні малігнізованих В-лімфоцитів. Ритуксимаб входить до складу схем початкової і підтримуючої терапії, може застосовуватися у вигляді монотерапії і в комбінації з різними схемами хіміотерапії [6]. Висока ефективність ритуксимабу, проте, поєднується з певними складнощами процедури введення препарату: необхідністю доступу до периферичної вени, довготривалої протягом 3-4 годин інфузії, здійснення

процедури в умовах стаціонару в окремому приміщенні, обладнаному спеціальними кріслами або ліжками, обов'язкової присутності медичного персоналу (лікаря та медичної сестри) і моніторингу за станом хворого під час і після завершення інфузії [2, 5]. Істотно спростити процедуру введення ритуксимабу дозволяє нова лікарська форма (ЛФ) інноваційного препарату Мабтера, призначена для підшкірного (п/ш) введення. У рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) доведена рівна клінічна ефективність і безпечність різних (п/ш та в/в) лікарських форм Мабтери [9-12]. З огляду на той факт, що Мабтера відноситься до висококоштовних ЛЗ, поряд з клінічними особливостями використання різних ЛФ актуальним є порівняльний аналіз економічних аспектів їх застосування.

Мета дослідження: фармакоекономічний аналіз застосування в умовах українського фармацевтичного ринку різних лікарських форм засобу Мабтера (ритуксимаб) у пацієнтів з лімфомами.

Методики дослідження. Проведена фармакоекономічна оцінка поліхіміотерапії (ПХТ) з додаванням ритуксимабу (схема R-CHOP) у пацієнтів з неходжкінською лімфомою при використанні різних ЛФ Мабтери. Використовувалися методи фармакоекономічного аналізу «загальна вартість захворювання», «мінімізація витрат» і «вплив на бюджет». Метод мінімізації витрат (cost-minimization ana¬ly¬sis – CMA) використовується при доведеній рівній клінічній ефективності та безпечності альтернативних лікарських засобів; порівнює вартість їх еквівалентних доз і дозволяє вибрати найбільш дешевий ЛЗ [7, 13]. Загальна вартість захворювання (cost of illness) – метод який враховує всі витрати, пов'язані з процесом застосування певного ЛЗ для лікування певного захворювання. В даному дослідженні до розрахунків приймалися тільки прямі медичні витрати: на відповідну ЛФ Мабтери, інші ЛЗ, що входять в схему ПХТ, послуги медичного персоналу, перебування хворого в стаціонарі. Аналіз впливу на бюджет (budget impact analysis - BIA) дозволяє визначити скільки коштів державного (регіонального) бюджету може бути заощаджене (або додатково витрачено) при заміні одного ЛЗ на інший. В

даному дослідженні визначався вплив на бюджет певного ЗОЗ. При проведенні розрахунків вартість ЛФ Мабтери приймалася згідно з задекларованими цінами, інших ЛЗ – з оптовими цінами дистриб'ютора БаДМ станом на 22.03.2017 р [1].

Основний матеріал дослідження. На першому етапі аналізу була розрахована вартість еквівалентних доз Мабтери для альтернативних ЛФ. Згідно з інструкцією, дозування в/в ЛФ залежить від площі поверхні тіла (ППТ) і становить 375 мг/м^2. Середню масу тіла і зріст пацієнтів приймали відповідно до даних Держкомстату України. Мабтера для в/в введення на фармацевтичному ринку представлена в двох дозуваннях 100мг/10мл та 500мг/50мл. Відповідно, фактична одноразова доза, яка може бути введена пацієнту, становить 500-600-700 мг. З урахуванням цієї обставини, не завжди можливо ввести дозу, що не-обхідна конкретному пацієнтові відповідно до його індивідуальних антропометричних даних. В певних випадках маємо надишки висококоштовного ЛЗ, що слід утилізувати, тобто має місце нераціональна витрата певної кількості коштів (табл. 1). Мабтера для п/ш введення вводиться в фіксованій дозі – 1400 мг [2], що є однією з переваг даної ЛФ, бо не утворюються надлишки засобу. Результати розрахунків, що представлені в таблиці 1, переконливо свідчать про економічні переваги п/ш ЛФ. Ці переваги стають ще більш виразними при врахуванні витрат на медичні послуги, що пов'язані з процедурою введення ЛЗ (таблиця 2). Заміна в/в ЛФ Мабтери на п/ш дозволяє зменшити витрати при проведенні одного циклу ПХТ майже на сім тисяч грн. Залежно від клінічної ситуації кількість циклів ПХТ у пацієнтів з лімфомами може варіювати від 1 до 8 (при першому введенні використовується тільки в/в форма Мабтери), при цьому економія витрат буде зростати відповідно кількості циклів ПХТ, що отримує пацієнт (рис. 1).

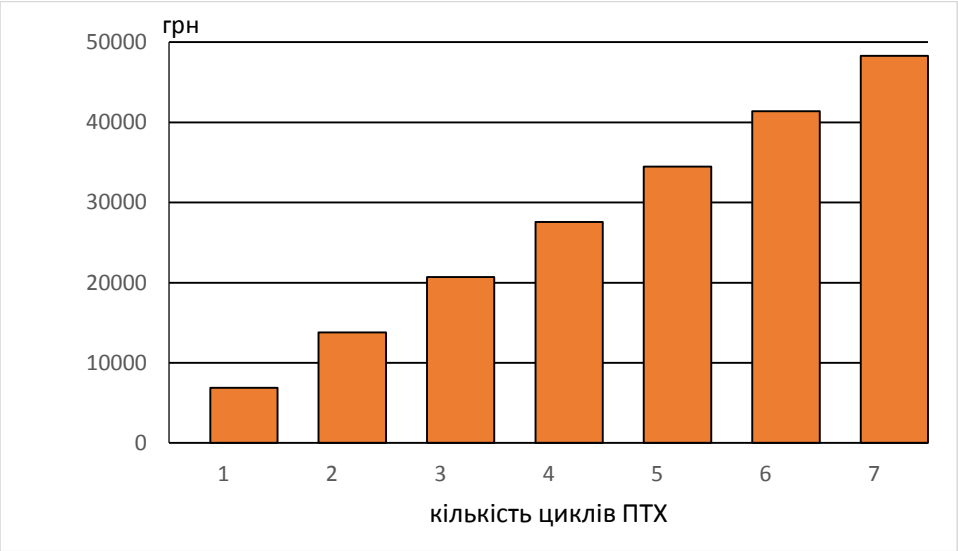

Рисунок 1. Економія витрат при переході з в/в на п/ш форму Мабтери

На заключному етапі дослідження для проведення аналізу «вплив на бюджет» були використані дані про використання ритуксимабу (препарат Мабтера) у пацієнтів з В-клітинними неходжінськими лімфомами, що пройшли курс ПХТ в Національному інституті раку, м. Київ в період 2000-2010 рр. [8]. Всього таких хворих було 110 осіб. Вони отримали від 1 до 8 курсів ПХТ з використанням ритуксимабу (медіана – 4,2 курсу). Для цієї когорти пацієнтів економія коштів при заміні в/в форми Мабтери на п/ш складає 3 186 368 грн. На підставі отриманих даних був розрахований показник втрачених можливостей, який дозволяє оцінити, на скільки більше пацієнтів можна забезпечити лікуванням при незмінному бюджеті в разі застосування менш витратної технології. Розраховується за формулою: $Q = CMR/DC_2$, де Q - показник втрачених можливостей, CMR - показник різниці витрат при застосуванні альтернативних технологій, DC_2 - витрати при застосуванні менш витратної медичної технології [7].

Показник втрачених можливостей склав 97. Це означає, що при заміні у аналізованої когорти пацієнтів в/в ЛФ Мабтерти на п/ш можливо в рамках виділених коштів провести 97 додаткових циклів ПТХ.

Таблиця 1.

Порівняння вартості еквівалентних разових доз ЛЗ Мабтера для внутрішньовенного і підшкірного введення

(з урахуванням реальної можливості дозування відповідно до лікарської форми засобу)

Лікарський засіб	Форма випуску	Ціна упаковки, грн.	Середній зріст/маса тіла пацієнта	Необхідна доза, мг	Реальна доза, мг	Вартість реальної дози, грн	Примітка
Мабтера п/ш	1400 мг/11,7 мл фл. №1	32890,2	не залежить від рості та маси тіла	1400 мг	1400 мг	32890,2	доза завжди оптимальна
Мабтера в/в	500 мг/50 мл фл. 50 мл, №1	27981,8	170/75 (ч/ж)	700 мг	700 мг	39160,5	-
			175/79 (чоловіки)	735 мг	700 мг	39160,5	доза недостатня
			164/70 (жінки)	660 мг	700 мг	39160,5	доза має надлишок
Мабтера в/в	100 мг/10 мл фл. 10 мл, №2	11223,9	170/75 (ч/ж)	700 мг	700 мг	39269,6	-
			175/79 (чоловіки)	735 мг	700 мг	39269,6	доза недостатня
			164/70 (жінки)	660 мг	700 мг	39269,6	доза має надлишок

Таблиця 2.

Вартість 1 процедури (1 циклу хіміотерапії за схемою R-CHOP) при використанні різних ЛФ Мабтери (з урахуванням вартості допоміжних матеріалів і процедури введення препарату)

ЛФ Мабтери	Витрати на ЛФ Мабтери, грн*	Витрати на допоміжні лікарські засоби (CHOP/премедикація), грн**	Вартість процедури введення (медичні послуги/перебування в спеціалізованому стаціонарі), грн***	Загальні витрати на 1 цикл ПХТ, грн	Δ витрат порівняно з п/ш ЛФ Мабтери грн/%
Мабтера п/ш 1400 мг/11,7мл	32890,2	3733,5 (3683,5/50,1)	50 (50/0)	36673,7	-
Мабтера в/в 500 мг/50 мл	39160,5	3733,5 (3683,5/50,1)	567,5 (317,5/250)	43461,5	+6787,8 (18,5%)
Мабтера в/в 100 мг/10 мл	39269,6	3733,5 (3683,5/50,1)	567,5 (317,5/250)	43570,6	+6896,9 (18,8%)

*- згідно з задекларованими цінами [1];

** – згідно з оптовими цінами дистриб'ютора БаДМ станом на 22.03.2017 р [1];

*** - згідно з прейскурантом на медичні послуги [4]

Важливо відзначити, що п/ш ЛФ Мабтери застосовується у фіксованій дозі, а при використанні Мабтери для в/в введення доза залежить від поверхні тіла хворого. У зв'язку з цим часто залишається певний об'єм ЛЗ, який не можна використовувати з огляду на порушення стерильності ЛФ або навпаки - доза, яка вводиться пацієнтові дещо менша, ніж необхідно, що може впливати на ефективність ПХТ.

При використанні Мабтери для п/ш введення помітно скорочується час, який медичний працівник повинен приділити пацієнтові, бо процедура п/ш введення по інструкції передбачає 10 хв, а в/в – розрахована на 3-4 години. Також суттєво зменшується час перебування пацієнта в ЗОЗ, що впливає на його якість життя, а також заощаджує кошти на проведення ПХТ. Результати міжнародного дослідження, яке проведене в п'яти країнах, показали, що при заміні в/в ЛФ Мабтери на п/ш ЛФ термін перебування пацієнта в ЗОЗ скорочується на 65-95%. Протягом того часу, що звільняється, можливості ліжкового фонду ЗОЗ можна використовувати для збільшення числа пролікованих пацієнтів. Час, який потрібен медперсоналу для проведення процедури введення ритуксимабу (Мабтери), зменшується на 37-65%. Цей час може бути використано для медичного догляду за іншими пацієнтами, інших видів роботи [14,15].

Фармацевтичний ринок знаходиться в постійній динаміці і ціни на препарати можуть істотно змінюватися. Для оцінки стійкості отриманих результатів про економічну доцільність підшкірної ЛФ Мабтери проведено аналіз чутливості, в якому оцінювали витрати на еквівалентні дози для в/в та п/ш ведення при різноспрямованій зміні цін на ЛЗ Мабтери (здешевлення більш дешевого та здорожчення більш дорогого). Аналіз чутливості показав, що отриманий результат фармакоекономічного аналізу є стійким до коливань вартості препаратів Мабтери (здешевлення ЛФ для в/в введення і подорожчання ЛФ для п/ш введення) в межах 3-5-8%.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Таким чином, проведений фармакоекономічний аналіз різних ЛФ препарату Мабтера (ритуксимаб) у пацієнтів з лімфомами.показав наступне:

1. Ритуксимаб (препарат Мабтера) в ЛФ для п/ш введення має тотожну клінічну ефективність та безпечність з ЛФ для в/в введення.

2. Застосування ритуксимабу (препарат Мабтера) в ЛФ для п/ш введення дозволяє спростити процедуру проведення ПХТ, істотно скоротити час перебування хворого в спеціалізованому стаціонарі при проведенні хіміотерапії, заощаджує робочий час лікаря і медсестри і здешевлює процедуру.

3. Поряд з клінічними перевагами в сучасних умовах фармацевтичного ринку України застосування ритуксимабу (препарат Мабтера) в ЛФ для п/ш введення є економічно доцільним, дозволяє заощаджувати до 19% коштів на фармакотерапію під час кожного циклу ПХТ.

В подальшому доцільно провести фармакоекономічний аналіз застосування різних ЛФ ритуксимабу при інших нозологічних формах, що передбачено інструкцією по використанню препарата Мабтера.

Література

1. Еженедельник Аптека [Електронний ресурс] – режим доступу до сайту: http://www.apteka.ua/ceny-na-lekarstvennye-sredstva-i-izdeliya-mednaznacheniya

2. Інструкція для медичного застосування препарату Мабтера. Реєстраційне посвідчення №ІА/14231/01/01

3. Новак В. Лімфома: успішне лікування можливе при своєчасному виявленні //Укр. мед. часопис. – 2013, 17 вересня [Електронний ресурс] – режим доступу до сайту: http://www.umj.com.ua

4. Прейскурант на медицинские услуги. Сестринские процедуры. [Електронний ресурс] – режим доступу до сайту: http://zds.com.ua/medicine/prices

5. Тумян Г.С. Ритуксимаб (МабТера) для подкожного введения — новые возможности хорошо изученного препарата //Клиническая онкогематология. – 2014. – №1. – С.67-70.

6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої),

третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08 жовтня 2013 року № 866

7. Фармакоекономіка /Л.В.Яковлєва, Н.В.Бездітко, О.Я.Міщенко та інш. – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 208 с.

8. Эффективность терапии пациентов с неходжкинскими лимфомами с использованием препарата ритуксимаб /И.А. Крячок, К.С. Филоненко, А.А. Губарева и др. //Клиническая онкология. – 2011. – №3. – С.81-84.

9. A Two-Stage Phase Ib Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Subcutaneous Rituximab In Patients with Follicular Lymphoma as Part of Maintenance Treatment /A.Salar, R.Bouabdallah, C.McIntyre et al. //Blood. – 2010. – Vol.116. – P.2858

10. Comparison of Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Rituximab As Maintenance Treatment for Follicular Lymphoma: Results From a Two-Stage, Phase IB Study/A.Salar, R.Bouabdallah, C.McIntyre et al. //Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol.32, N17 – P.1782-1791.

11. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous Rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. /A. Davies, F. Merli, B. Mihaljevik et al. //Lancet Oncol. – Published Online February 10, 2014. [Електронний ресурс] – режим доступу до сайту: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24521993

12. Pharmacokinetics (PK), Safety and Overall Response Rate (ORR) Achieved with Subcutaneous (SC) Administration of Rituximab in Combination with Chemotherapy Were Comparable to Those Achieved with Intravenous (IV) Administration in Patients (pts) with Follicular Lymphoma (FL) in the First-Line Setting: Stage 1 Results of the Phase III SABRINA Study (BO22334) /A.Davies, F.Merli, B.Mihaljevik et al. //Blood Nov – 2012. – Vol.120 (21). – P.1629-1638.

13. Rascati K. Essentials of Pharmacoeconomics – Lippincott Williams & Wilkins. – 2013. – 310 p.

14. Rituximab for subcutaneous delivery: Clinical management principles

from a nursing perspective. /J.Carlson, K.Bedwell, K.Cox, M.Ku //International Journal of Nursing Practice. – 2015. – Vol.21(S3). – P.1-13

15. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. /E.De Cock, P.Kritikou, M.Sandoval et al. //PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11(6)

Резюме

Проведен сравнительный фармакоекономический анализ использования различных лекарственных форм ритуксимаба (препарат Мабера) для внутривенного и подкожного введения у пациентов с лимфомами. Использованы методы «минимизации затрат», «общая стоимость заболевания», «влияние на бюджет» с вычислением показателя упущенных затрат. Показано, что применение ритуксимаба (Мабтера) в лекарственной форме для п/к введения позволяет упростить процедуру полихимиотерапии, сократить время пребывания больного в ЛЗЗ при проведении химиотерапии, экономит рабочее время врача и медсестры, предотвращает потери лекарственного вещества, остающегося во флаконе при использовании в/в формы, ввиду зависимости дозы от площади поверхности тела. Замена в/в формы Мабтеры на п/к позволяет экономить до 19% средств на фармакотерапию при каждом цикле ПХТ.

Summary

A comparative pharmacoeconomic analysis of the use of various medicinal forms of rituximab (Maber preparation) for intravenous and subcutaneous administration in patients with lymphomas was carried out. The methods of "minimizing costs", "total cost of the disease", "impact on the budget" and calculating the indicator of lost costs were used. It has been shown that the use of rituximab (Mabthera) in a dosage form for s/c administration makes it possible to simplify the procedure of polychemotherapy, to shorten the patient's time in hospital during chemotherapy, saves the working time of the doctor and the nurse, prevents the loss of the drug remaining in the vial, due to the dependence of the dose on the surface area of the body. The replacement of i/v forms of Mabthera by s/c allows to save up to 19% of the funds for pharmacotherapy with each cycle of polychemotherapy.