

11. Cephalosporins and other beta-lactams: British National Formulary. BMJ Publishing Group Ltd and Royal Pharmaceutical Society Publishing. – London: 2008. – 295.
12. Antibiotics, antifungals, and antivirals / L.H. Nelson, N. Flomenbaum, L.R. Goldfrank [et al.] // Goldfrank's toxicologic emergencies. – New York: McGraw-Hill, – 2006. – P. 847.

**ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ
ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГОРМОН-РЕЗИСТЕНТНИЙ
МЕТАСТАТИЧНИЙ РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ, ЩО
ПРЕДСТАВЛЕНІ НА УКРАЇНСЬКОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ**

Н.В. Бездітко, Л.В. Яковлєва

Кафедра фармакоекономіки

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

ph-econom@nuph.edu.ua

Проведено фармакоекономічний аналіз схем другої лінії хіміотерапії хворих з гормонорезистентним раком передміхурової залози з використанням нових препаратів, зареєстрованих в Україні - абіратерон, кабазитаксел і ензалутомід, а також препарату першої лінії хіміотерапії доцетаксел. Оскільки в доступній літературі на даний момент відсутні дані прямих порівняльних досліджень ефективності і безпеки зазначених препаратів, фармакоекономічні розрахунки проведені методом мінімізації витрат. За результатами розрахунків в сучасних умовах фармацевтичного ринку України для лікування протягом одного місяця пацієнта з ГРМРПЗ новими препаратами другої лінії найменших витрат вимагає застосування абіратерону.

Ключові слова: фармакоекономічний аналіз, рак передміхурової залози, кабазитаксел, абіратерон, ензалутомід, доцетаксел.

Постановка проблеми. Рак передміхурової залози (РПЗ) є найбільш поширеним раком у чоловіків і на сьогодні становить приблизно 25% від усіх

нових діагнозів злоякісних новоутворень у чоловіків в Англії і США. У цих країнах РПЗ займає друге місце за кількістю смертельних випадків серед чоловіків з онкологічними захворюваннями, поступаючись лише раку легенів. За період з 1996 по 2005 рік РПЗ став причиною 13% всіх смертельних випадків від раку у чоловіків в Європі [9]. В Україні в структурі злоякісних новоутворень РПЗ знаходиться на 2-му місці (9,5%), а серед онкоурологічних захворювань - на 1-му. У 2012 р на обліку з приводу РПЗ перебувало 34867 осіб, в 2013 р виявлено 8004 нових випадків. За останні 10 років поширеність РПЗ в Україні зросла в 2,2 разу [1]. За даними аналітичного прогнозу має місце чітка тенденція подальшого зростання поширеності цієї патології в усіх без винятку регіонах України. Гормонорезистентний метастатичний РПЗ (ГРМ РПЗ) - один з варіантів захворювання, який найбільш важко піддається лікуванню [9]. Першим препаратом для системної терапії ГРМРПЗ став доцетаксел. Його застосування дозволило підвищити загальну виживаність хворих, але добитися стійкого і тривалого попередження прогресування захворювання на фоні терапії доцетакселом не вдалося [17]. Кілька років тому на підставі результатів рандомізованих клінічних досліджень III фази було доведено збільшення виживаності пацієнтів з ГРМРПЗ на тлі хіміотерапії новими препаратами - кабази-таксел, ензалутомід і абіратерон.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Клінічна ефективність та безпека означених нових препаратів доведена в ряді рандомізованих клінічних досліджень [18,19]. Вони зареєстровані в Європейському союзі і рекомендовані Європейським товариством медичної онкології (ESMO) та Національною онкологічною мережею США (NCCN) для лікування пацієнтів з ГРМРПЗ. [20, 21]. На даний час всі ці препарати зареєстровані в Україні [3-6].

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. Поряд з клінічною ефективністю, безпекою та переносимістю до числа основних характеристик сучасних лікарських препаратів відноситься фармакоекономічна ефективність. До теперішнього часу в умовах українського фармацевтичного ринку порівняння фармакоекономічної ефективності препаратів для

хіміотерапії пацієнтів з ГРМРПЗ що раніше отримували доцетаксел, не проводилося.

Формулювання цілей статті. Метою дослідження став порівняльний фармакоекономічний аналіз препаратів для другої лінії хіміотерапії хворих на гормонорезистентний метастатичний рак передміхурової залози, що представлені на українському фармацевтичному ринку

Викладення основного матеріалу дослідження. Порівняння витрат на фармакотерапію протягом одного місяця проведено між препаратами, дозволеними в Україні для хіміотерапії другої лінії (після застосування доцетакселу) у пацієнтів з ГРМРПЗ - абіратерон (Зитига), кабазитаксел (Жевтана) і ензалутомід (Кстанді), а також порівнювали витрати з препаратом першої лінії хіміотерапії доцетакселом (Таксотер). До теперішнього часу прямі порівняльні дослідження клінічної ефективності та безпеки при хіміотерапії пацієнтів з ГРМРПЗ між зазначеними вище препаратами не проводилися. Відсутність таких досліджень не дозволяє стверджувати про доведену більшу клінічну ефективність будь-якого із зазначених препаратів при використанні їх у другій лінії хіміотерапії після доцетакселу [12, 15, 18, 19, 23].

Відповідно до міжнародних рекомендацій з проведення фармакоекономічних досліджень, при відсутності достовірних відмінностей в клінічній ефективності і безпеці для фармакоекономічного аналізу лікарських препаратів доцільно використовувати метод мінімізації витрат (cost-minimization analysis – CMA). При цьому методі шляхом порівняння вартості альтернативних схем лікарської терапії обирається схема з мінімальними витратами [11, 22]. Хіміотерапія кожним з аналізованих препаратів проводиться до моменту появи клінічних ознак прогресування захворювання. Тривалість періоду без прогресування індивідуальна для кожного пацієнта. У зв'язку з цим при проведенні фармакоекономічного аналізу доцільно розраховувати вартість 1 місяця лікування. Моделювання витрат на 1 місяць хіміотерапії проведено на підставі діючих інструкцій порівнюваних препаратів [3-6]. Абіратерон застосовується в дозі 1000 мг (4 таблетки по 250 мг) в комбінації з 10 мг преднізону один

раз на добу. Ензалутамід застосовується в дозі 160 мг (4 капсули по 40 мг) 1 раз на добу.

Кабазитаксел вводиться у вигляді в/в інфузії протягом 1 години в дозі 25 мг/м² (50 мг на пацієнта з масою тіла 85 кг і зростом 175 см) 1 раз в 3 тижні в комбінації з пероральним прийомом преднізону по 10 мг щодня. За 30 хвилин перед кожним застосуванням кабазитакселу слід проводити премедикацію, вводячи внутрішньовенно: дексхлорфенірамін 5 мг або діфенгідрамін 25 мг; дексаметазон 8 мг; ранітидин 50 мг; метоклопрамід (перорально). Застосування кабазитакселу можливо тільки в спеціалізованих установах, де проводять лікування цитотоксичними препаратами, а його введення здійснюють виключно під наглядом лікаря, який має досвід проведення протипухлинної хіміотерапії.

Таким чином, крім безпосередньої вартості препарату процедура введення кабазитакселу також вимагає певних витрат. З урахуванням необхідних додаткових витрат мінімальна вартість процедури введення кабазитакселу складе: премедикація (дексаметазон 8 мг – 10 грн.; діфенгідрамін 25 мг – 5 грн.; ранітидин 50 мг – 6 грн.; метоклопрамід – 0,65 грн.), система для внутрішньовенного введення – 8,2 грн.; натрію хлорид 0,9%-250 мл – 10,2 грн.; перчатки хірургічні – 1,4 грн. Разом мінімальна вартість процедури введення кабазитакселу становить 41 грн. Введення кабазитакселу здійснюється один раз на 21 день пожиттєво.

Таким чином витрати на допоміжні матеріали складають 58,6 грн. на місяць. Необхідно також враховувати вартість самої процедури введення. Згідно з прейскурантом платних медичних послуг найменша ціна маніпуляції постановки в/в крапельниці – 100 грн.; процедури премедикації і введення препарату (проводяться тільки лікарем-онкологом) – 200 грн., вартість 1 доби перебування в спеціалізованому онкологічному стаціонарі для проведення процедури введення препарату 250 грн. [7, 8]. Разом загальна вартість процедури введення кабазитакселу становить 592 грн. кожний 21 день і 846 грн. на місяць. При розрахунку витрат на хіміотерапію кабазитакселем також слід брати до уваги той факт, що для пацієнта середнього зросту і маси тіла необхід-

на разова доза становить 50 мг, але форма випуску препарату – флакони по 60 мг. Отже, 10 мг висококоштовного препарату (16,7% дози) не використовується, а втрачається. Відповідно втрачається 8884 грн.

Доцетаксел вводиться в дозі 75 мг/м² (150 мг на пацієнта масою 85 кг і зростом 175 см). Перед введенням проводиться премедикація дексаметазоном у дозі 8 мг за 12, 3 і 1 годину до початку введення доцетакселу. На тлі терапії доцетакселом щодня приймається преднізон в дозі 10 мг. Процедура введення вимагає наступних додаткових витрат: премедикація дексаметазоном в дозі 8 мг 3 рази – 30 грн.; система для внутрішньовенного введення – 8,2 грн.; натрію хлорид 0,9% - 250 мл – 10,2 грн.; перчатки хірургічні – 1,4 грн. Разом мінімальна вартість процедури введення доцетакселу складає 49,8 грн. кожен 21 день і 71 грн. в місяць на допоміжні матеріали.

З урахуванням вартості необхідних маніпуляцій (постановка в/в крапельниці – 100 грн.; премедикація і введення препарату лікарем-онкологом – 200 грн.; доба перебування в спеціалізованому онкологічному стаціонарі для проведення процедури введення препарату – 250 грн.) загальна вартість процедури введення доцетакселу складає 599,8 грн. кожен 21 день і 856 грн. в місяць. При розрахунку витрат на хіміотерапію доцетакселом також слід брати до уваги той факт, що для пацієнта середнього зросту і маси тіла необхідна разова доза становить 150 мг, але форма випуску препарату – флакони по 80 мг. Отже, необхідно 2 флакона і при цьому 10 мг (7 % дози) не використовується. Вартість невикористаної дози складає 1660 грн.

При проведенні фармакоекономічного аналізу вартість 1 місяця хіміотерапії кожним з препаратів розраховувалася для двох варіантів його закупівлі: за оптовими цінами дистриб'ютора БаДМ [2] і роздрібними цінами української аптечної мережі «Формула здоров'я» [12]. Результати розрахунків по оцінці вартості місячного курсу лікування різними хіміопрепаратами з урахуванням рекомендованого дозування і особливостей введення, представлені в табл. 1, порівняльна вартість – в табл. 2.

Таблиця 1

Вартість 1 місяця лікування гормонорезистентного метастатичного раку передміхурової залози різними протипухлинними препаратами (з урахуванням вартості допоміжних матеріалів і процедури введення препарату)

МНН	Форма випуску	Режим введення	Необхідна разова доза	Використовувана разова доза	Невикористовувана разова доза	Ціна упаковки, грн		Вартість дози на 1 місяць лікування, грн		Вартість супроводу, грн		Вартість 1 місяця лікування, грн	
						оптова	роздрібна	оптова	роздрібна	оптова	роздрібна	оптова	роздрібна
Абіратерон	табл. 250 мг. №120	4 табл. по 250 мг 1 раз на день	1000 мг	1000 мг	0	67000	69420	67000	69420	0	0	67000	69420
Ензалутомід	капс. 40 мг №112	4 капсули по 40 мг 1 раз на день	160 мг	160 мг	0	68303*	68303	73182	73182	0	0	73182	73182
Кабазитаксел	р-н 60 мг фл. 1,5мл №1	25 мг/м ² 1 раз на 3 тижні	50 мг	60 мг	10 мг	53295	63012	76136	90016	51	837	76187	90853
Доцетаксел	р-н 80 мг фл. 4 мл, №1	75 мг/м ² 1 раз на 3 тижні	150 мг	160 мг	10 мг	13238	15294	37824	43696	86	856	37895	44552

*— нема даних стосовно оптової ціни препарату

Таблиця 2

Порівняльна вартість 1 місяця лікування гормонорезистентного метастатичного раку передміхурової залози різними протипухлинними препаратами

МНН	Вартість 1 місяця лікування, грн		Витрати на невикористану дозу, грн	Витрати на місяць в порівнянні з абіратероном грн/%	
	оптова ціна	роздрібна ціна		оптова ціна	роздрібна ціна
Абіратерон	67000	69420	0	-	-
Ензалутомід	73182	73182	0	+6182 +9,2%	+3762 +5,4%
Кабазитаксел	76187	90853	8884	+9200 +13,7%	+21432 +30,9%
Доцетаксел	37895	44552	1660	-29091 -43,4%	-24888 -35,8%

Як свідчать наведені дані, всі без винятку препарати для другої лінії хіміотерапії ГРМРПЗ є досить дорогими. За вартістю упаковки серед препаратів другої лінії найнижча ціна у кабазитакселу, найвища – у абіратерону. Ензалутомід за вартістю упаковки займає проміжне положення. З урахуванням режиму дозування і вартості необхідних витратних матеріалів найменш витратним є препарат абіратерон. Економічні переваги абіратерону перед іншими хіміопрепаратами другої лінії терапії зберігаються при будь-якому варіанті закупівлі – по оптовій або роздрібній ціні.

Пероральна форма випуску і відповідний до неї щоденний пероральний прийом таблеток абіратерону і капсул ензалутоміду поряд зі зручністю для пацієнта мають додаткові переваги з економічних позицій. Так, кабазитаксел вводиться відразу в дозі, що розрахована одразу на 21 день лікування. Якщо за цей період у пацієнта будуть діагностовані ознаки прогресування захворювання –

гроші вже витрачені «вперед на 21 день». Пероральна дозована форма абіратерону і ензалутоміду дозволяють у будь-який момент припинити прийом препарату, відповідно – призупинити подальші щоденні витрати, а решту таблеток (капсул) в упаковці надалі використовувати для іншого пацієнта.

Вартість добової дози препаратів різних схем хіміотерапії приведена в таблиці 3. До клінічних переваг абіратерону відноситься зареєстрована в рандомізованих і обсерваційних дослідженнях його менша (в порівнянні з кабазитакселом) токсичність, більш рідкісний розвиток і менш виражений ступінь побічної дії, що також дозволяє економити кошти на лікування пацієнта з РПЗ [16].

Таблиця 3.

Вартість 1 дня лікування гормонорезистентного метастатичного раку передміхурової залози різними протипухлинними препаратами (з урахуванням допоміжних матеріалів і процедури введення препарату)

МНН	Форма випуску	Режим введення	Ціна упаковки грн		Ціна добової дози, грн	
			min	max	min	max
Абіратерон	табл. 250 мг. №120	4 табл. по 250 мг 1 раз на день	67000	69420	2233,3	2314,0
Ензалутомід	капс. 40 мг №112	4 капсули по 40 мг 1 раз на день	68303*	68303	2439,4	2439,4
Кабазитаксел	р-н 60 мг фл. 1,5мл №1	25 мг/м ² 1 раз на 3 тижні	53295	63012	2537,9	3000,5
Доцетаксел	р-н 80 мг фл. 4 мл, №1	75 мг/м ² 1 раз на 3 тижні	13238	15294	1260,8	1456,5

На даний час закінчено велике рандомізоване дослідження COU-AA-302, в якому вивчалася ефективність і безпека застосування абіратерону при ГРМРПЗ як препарату першої лінії (без попередньої хіміотерапії доцетакселом). Результати дослідження показали, що застосування абіратерону достовірно збільшувало показник виживаності без прогресування, характеризувалося тенденцією до збільшення загального виживання, значно уповільнювало клінічне прогресування, віддаляло початок хіміотерапії у пацієнтів з ГРМРПЗ і мало сприятливий профіль безпеки, в тому числі у пацієнтів, які отримують лікування 24 місяці і довше [36]. Результати дослідження є підставою для рекомендації поряд з доцетакселом застосовувати в якості першої лінії хіміотерапії абірате-

рон за умови його економічної доцільності. Фармакоекономічні розрахунки методом мінімізації витрат (без урахування різниці клінічної ефективності та безпеки) які наведені в табл.1 і 2 показують, що витрати на хіміотерапію першої лінії пацієнтів ГРМРПЗ абіратероном і доцетакселом різняться в межах 36-43%. Повноцінний фармакоекономічний аналіз двох стратегій хіміотерапії можливий при отриманні повного обсягу даних про порівняльну ефективність альтернативних варіантів лікування.

Висновки:

1. Всі лікарські препарати для хіміотерапії другої лінії пацієнтів з ГРМРПЗ (абіратерон, ензалутомід, кабазитаксел) мають високу вартість.
2. У сучасних умовах фармацевтичного ринку України для лікування протягом одного місяця пацієнта з ГРМРПЗ препаратами другої лінії найменших витрат вимагає застосування абіратерону. Економічні переваги хіміотерапії абіратероном поєднуються з клінічними перевагами: доведеним підвищенням загального виживання, підвищенням терміну виживання без прогресування, сприятливим профілем безпеки, зручністю і простотою прийому (пероральна таблетована форма).
3. За даними фармакоекономічного аналізу витрати на хіміотерапію першої лінії пацієнтів з ГРМРПЗ абіратероном в порівнянні з доцетакселом вище на 36-43%.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому, після отримання даних про порівняльну ефективність та безпечність препаратів абіратерон і доцетаксел в якості першої лінії хіміотерапії пацієнтів з ГРМРПЗ доцільно проведення фармакоекономічного аналізу між цими препаратами методом витрати/ефективність.

Перелік використаних джерел інформації:

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру України – Доступ до сайту: <http://www.ncru.inf.ua>

2. Еженедельник Аптека – Ресурс доступу: <http://www.apteka.ua/ceny-na-lekarstvennye-sredstva-i-izdeliya-mednaznacheniya>
3. Інструкція, застосування препарату Жевтана®. Наказ МОЗ № 393 від 06.07.2011. – Ресурс доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php>
4. Інструкція, застосування препарату Зитига®. Наказ МОЗ № 873 від 20.11.2014. – Ресурс доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php>
5. Інструкція, застосування препарату Кстанді. Наказ МОЗ № 537 від 20.08.2015. – Ресурс доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php>
6. Інструкція, застосування препарату Таксотер®. Наказ МОЗ № 554 від 01.09.2015. – Ресурс доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php>
7. Прейскурант на медицинские услуги поликлиники по состоянию на 05.02.2016. – Ресурс доступу: <http://med.interpipe.biz/price>
8. Прейскурант на медицинские услуги. Сестринские процедуры. – Ресурс доступу: <http://zds.com.ua/medicine/prices>
9. Рак передміхурової залози. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – Київ: МОЗ України, 2013. – 364 с.
10. Сеть интернет аптек «Формула здоровья». – Ресурс доступу: <http://medbrowse.com.ua/zitiga-cena/ukraina>
11. Фармакоекономіка /Л.В.Яковлева, Н.В.Бездітко, О.Я.Міщенко та інші. – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 208 с.
12. Эффективность затрат на лечение абиратероном пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию доцетакселом /А.В. Рудакова, Д.О. Мешков, С.В. Мишугин //Онкоурология. – 2014. – №3. – С.73-77.
13. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. /K.Fizazi, H.Scher, A.Molina et al. //Lancet Oncol. – 2012. – Vol.13. – 983-992.
14. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. /J.S. de Bono, C.J.Logothetis, A.Molina et al. //N. Engl. – 2011. – Vol. 364. – P.1995-2005.

15. CAST: A retrospective analysis of cabazitaxel and abiraterone acetate sequential treatment in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. /M.D. Wissing, J.L.Coenen, A.J. Van den Eertwegh et al. //Int. J. Cancer. – 2015. – Vol. 15. – P.760-772.
16. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline. /M.S.Cookson, B.J. Roth, P.Dahm et al. – American Urological Association, Association Education and Research, Inc, 2013. – 186 p.
17. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. /D.Petrylak, C.Tangen, M.Hussain et al. //N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P.1513-1520.
18. Efficacy and safety of second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. /G.Perletti, E.Monti, E. Marras et al //Arch. Ital. Urol. Androl. – 2015. – Vol. 87. – P. 121-129.
19. Future Directions in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC): Clinical Rationale and Use of New Generation Hormonal Therapies. /P. Grassi, E. Verzoni, R. Montone et al //Journal of Cancer Therapy. – 2013. – № 4. – P.698-703/
20. Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines. /J.L.Mohler, A.J.Armstrong, R.R.Bahnsen et al. //J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2012. – №10. – P.1081–1087.
21. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines /A.Horwich, J.Hugosson, T. de Reijke et al. //Ann. Oncol. – 2013. – Vol.24. – P.1141-1162.
22. Rascati K. Essentials of Pharmacoeconomics – Lippincott Williams & Wilkins. – 2013. – 310 p.
23. Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. /F.Maines, O.Caffo, A.Veccia et al. //Rev. Oncol. Hematol. – 2015. – Vol.96. – №3. – P.498-506.
24. Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). /D. Rathkopf, M.R. Smith, J.S. de Bono et al. //European Urology. – 2014. – Vol. 66. – Is. 1. – P. 815-825.