УДК: 615.1:615.28

А. С. Немченко, К. Л. Косяченко

Національний фармацевтичний університет

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ЗАСТОСУВАННЯ АГОНІСТІВ ГОНАДОТРОПІН-РИЛІЗИНГ ГОРМОНУ У ТЕРАПІЇ РАКУ ПРОСТАТИ

У статті наведено результати фармакоекономічної оцінки гормонотерапії раку простати. Авторами проаналізовані чинні протоколи лікування та державний формуляр ЛЗ щодо підходів до лікування раку передміхурової залози (раку простати) в Україні. Встановлено, що терапія раку простати включає застосування аналогів гонадотропін-рилізинг гормону, а саме гозереліну, лейпрореліну та трипторе ліну. Обгрунтовано вибір ЛЗ з позиції мінімізації витрат, а також розраховано можливий обсяг економії коштів для усієї сукупності хворих на рак простати в Україні у разі застосування найменш високовартісної технології. Вивчення результатів рандомізованих клінічних досліджень щодо ефективності застосування гозереліну, лейпрореліну та трипторе ліну для лікування раку передміхурової залози дозволило визначити найбільш оптимальний ЛЗ з групи аналогів гонадотропін-рилізинг гормону з позиції «витрати-ефективність».

Ключові слова: фармакоекономічна оцінка, рак передміхурової залози, аналоги гонадотропін-рилізинг гормону, гозерелін, лейпрорелін, трипторелін

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Національна лікарська політика (НЛП) в будь-якій країні світу має гарантувати забезпечення населення безпечними, ефективними, якісними та доступними лікарськими засобами. Відповідно до рекомендацій ВООЗ серед основних цілей НЛП названо раціональне використання ЛЗ та стимулювання їх економічно ефективного використання.

В Україні Указом Президента України від 12 березня 2013 року № 128 затверджено Програму економічних реформ на 2010–2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава», на виконання якої розроблено Національний план дій на 2013 рік, який пунктом 40 визначає створення умов для раціонального застосування ЛЗ, доступності основних ЛЗ та інш. Міжнародний та вітчизняний досвід державного регулювання системи охорони здоров'я з визначає пріоритетним застосування фармакоекономічних підходів для забезпечення економічно ефективного використання медичних технологій (МТ), зокрема ЛЗ.

Фармакоекономічний аналіз — комплексний багатоступеневий процес дослідження, ідентифікації і порівняння клінічних результатів МТ і фінансових витрат на їх виконання з метою визначення їх переваг для окремої людини, системи охорони здоров'я і суспільства в цілому [4].

До основних методів фармакоекономічного аналізу відносять: аналіз загальної вартості захворювання — аналіз «мінімізації витрат» — cost minimization analysis (CMA); аналіз «витрати–ефективність» — cost–effectiveness analysis (CEA) та інші.

Рак передміхурової залози, або рак простати (далі РПЗ) – одна з найбільш актуальних соціально-економічних проблем серед чоловічого населення після 45 років в усьому світі та в Україні. За даними Національного канцер-регістру у 2011 році РПЗ займав третє місце у структурі смертності чоловічого населення від злоякісних новоутворень віком від 55 років після раку легенів та раку шлунку (6,7 %); у чоловіків старших за 75 років – друге місце після раку легенів (14,7 %) [2].

Аналіз чинних протоколів лікування РПЗ (наказ МОЗ України від 17.09.2007 р. № 554) дозволив встановити, що гормонотерапія (ГТ) застосовується як самостійний альтернативний метод лікування РПЗ, та в будь-яких схемах комплексного лікування (у комплексі з хірургіч-

© Немченко А. С., Косяченко К. Л., 2013

ною та/або променевою терапією). ГТ передбачає застосування, у тому числі й, агоністів лютеїнізованого Г-РГ – 1- або 3-місячне депо [1]. Вивчення структури Державного формуляру ЛЗ, затвердженого наказом МОЗ України від 29.03.2013 р. № 251, свідчить, що в Україні рекомендовано до застосування у медичній практиці чотири препарати – Аналоги гонадотропін-рилізинг гормону (код АТХ: L02AE01) – бусерелін (Buserelin), гозерелін (Goserelin), лейпрорелін (Leuprorelin) та трипторелін (Triptorelin).

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Грунтовний аналіз міжнародних підходів до лікування РПЗ дозволив встановити, що найбільш широко у терапії раку простати використовуються гозерелін, лейпрорелін та трипторелін [5–7]. Одночасно, вивчення сучасної інформаційної бази щодо порівняльної фармакоекономічної оцінки застосування аналогів гонадотропін-рилізинг гормону у терапії РПЗ показало відсутність опублікованих досліджень у сучасній вітчизняній науковій літературі.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Враховуючи пріоритети, що визначені для вітчизняної системи охорони здоров'я, а саме: створення умов та стимулювання економічно ефективного застосування ЛЗ, високі показники захворюваності та смертності від РПЗ в Україні та особливості фармакотерапії вказаної патології, метою дослідження була порівняльна фармакоекономічна оцінка вартості терапії РПЗ гозереліном, лейпрореліном та трипторелiном. Для порівняння були взяті зареєстровані в Україні ЛП, а саме, ті, що присутні у тендерних закупівлях МОЗ України 2013 року — Золадекс, Astra Zeneca, Великобританія (гозерелін), Елігард, Astellas pharma Europe, Голандія (лейпрорелін) та Диферелін, Ipsen Pharma, Франція (трипторелін).

Аналіз результатів численних рандомізованих клінічних досліджень та мета-описів дозволяє стверджувати про відносно еквівалентну ефективність та безпеку гозереліну, лейпрорелiну та трипторелiну [9]. Тому, в ході дослідження було оцінено вартість лікування одного пацієнта протягом 6 місяців та проведено фармакоекономічний аналіз за методом «мінімізація витрат». Вказаний метод було обрано з огляду на доведену однакову ефективність препаратів, що порівнюються, адже дана умова визначає доцільність використання саме методу «мінімізація витрат». Зокрема, було розраховано показник різниці витрат між різними режимами терапії (МТ). Показник різниці витрат було розраховано за формулою [1, 8]:

$$CMD = DC_1 — DC_2,$$

де CMD — показник різниці витрат, cost-minimization difference;

DC_1 – прямі витрати від застосування першої технології, direct cost;

DC_2 — прямі витрати від застосування другої технології.

На думку багатьох науковців застосування пролонгованих форм Г-РГ у терапії РПЗ є доцільним та обґрунтованим з позиції підвищення ефективності терапії [6, 10]. Лікування пролонгованими формами (депо) передбачає одноразову ін'єкцію ЛЗ на термін три місяці (84 дні). Кожен з ЛП, що досліджувалися мали аналогічний спосіб застосування — одна ін'єкція на 3 місяці, тобто потребували рівних додаткових витрат (медичних та немедичних). Частота застосування, пов'язані із нею необхідність додаткових витрат на вироби медичного призначення, витрат часу медичного персоналу та інш. аналогічні для усіх препаратів, що досліджуються. Тому, в подальших розрахунках вважаємо за можливе порівняння лише прямих медичних витрат, а саме — вартості медичних технологій, що відповідає вартості лікарського препарату. Для розрахунків було використано вартість ЛЗ для 3-місячного курсу терапії, подану до програми тендерних закупівель МОЗ України, 2013 року (вартість ЛЗ надана компанією «Astra Zeneca»).

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Порівняльна оцінка вартості лікування РПЗ агоністами Г-РГ дозволила визначити ЛП, застосування якого є найбільш економічно обґрунтованим з позиції мінімізації витрат на терапію. Отже, для лікування РПЗ шляхом застосування пролоногової лікарської форми (3-місячне депо) серед агоністів Г-РГ найбільш доцільне з позиції економії витрат застосування препарату Золадекс, Astra Zeneca, капс. для п/ш введ. прол. дії у шприц-апплік 10,8 мг № 1 у порівнянні із препаратами Елігард Astellas pharma Europe, пор. для приг. р-ну для п/ш ін'єкцій у компл. з розч. 22,5 № 1 та Диферелін, Ipsen Pharma, порош. д/суспен. для в/м ін'єк. прол. дії у фл. 11,25 мг № 1 (табл. 1).

Отже,

- економія витрат протягом 6-місячної терапії РПЗ від застосування Золадексу у порівнянні з Дифереліном становитиме понад 7,8 тис. грн. на 100 хворих;

Таблиця 1

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВАРТОСТІ ТЕРАПІЇ РПЗ АГОНІСТАМИ Г-РГ

Торгівельна назва ЛП, компанія-виробник	Золадекс, Astra Zeneca	Елігард, Astellas pharma Europe	Диферелін, Ipsen Pharma
Дозування для 3-місячної терапії, мг	10,8	22,5	11,25
Вартість 3-місячної терапії одного хворого, грн.	3 190	4 530	3 229,1
Вартість 6-місячної терапії для 100 хворих, грн.	638 000	906 000	645 820
Показник різниці витрат 6-місячної терапії для 100 хворих, CMD, грн (%)	-	268 000 (+ 42%)	7 820 (+ 1,2%)

- при лікуванні РПЗ пряма економія від застосування Золадексу порівняно із Елігардом може скласти 268 тис. грн. кожні 6 місяців для 100 хворих.

Згідно даних Національного канцер-регістру у 2011 році абсолютна кількість хворих на РПЗ в Україні складала 7 658 чоловіків [2]. Достовірно встановлено, що 90 % сукупності хворих на РПЗ показана гормонотерапія [2, 3]. Отже, у 2011 році в Україні призначення агоністів Г-РГ потребувало 6 892 особи. Таким чином, використовуючи дані табл. 1 було розраховано можливий обсяг економії коштів для усієї сукупності хворих на РПЗ в Україні впродовж кожних 6 місяців від застосування Золадексу, який склав майже 540 тис. грн. порівняно із застосуванням Диферелінy або майже 18,5 млн грн. порівняно із Елігардом.

У ході дослідження було також розраховано кількість пацієнтів, яких можливо додатково вилікувати за рахунок економії коштів шляхом застосування Золадексу в якості препарату вибору при лікуванні РПЗ. Показник додаткової кількості пацієнтів, що можуть отримати 3-місячне лікування розраховувався за формулою [3]:

$$\mathbf{N_{dod} = CMD \times N / Cost_L},$$

де N_{dod} – кількість пацієнтів, які можуть додатково отримати терапію за рахунок економії;

CMD — *показник різниці витрат*;

N – чисельність вибірки хворих (6,9 тис. чол., на прикладі сукупності хворих на РПЗ у 2011 році);

$Cost_Z$ – витрати на лікування найбільш низьковартісною схемою.

Отримані результати свідчать, що економія від застосування Золадексу впродовж кожних 6-ти місяців дозволить додатково надати курс 3-місячної терапії майже 170 хворим порівняно із Диферелінoм або майже 5,8 тис. хворим порівняно з Елігардом.

Враховуючи співставні показники ефективності та безпечності препаратів, що досліджуються, застосування агоністу Г-РГ Золадексу (Astra Zeneca) у дозі 10,8 мг разово на 3-місячний курс лікування РПЗ найбільш економічно доцільно та обґрунтовано з позиції мінімізації витрат порівняно із застосуванням аналогічних за лікарською формою препаратів – Елігардом (Astellas pharma Europe) та Диферелінoм (Ipsen Pharma). Економічна вигода за півроку застосування Золадексу порівняно з Диферелінoм та Елігардом може складати від 540 тис. грн. до 18,5 млн грн., та дозволить додатково покрити лікування 170 – 5800 хворим на РПЗ в Україні, що набуває особливого значення в умовах обмежених ресурсів охорони здоров'я та з огляду на те, що вказана патологія відноситься до пільгових, тобто лікування проводиться коштом держави.

Як наголошувалося раніше, переважна більшість міжнародних клінічних досліджень визначає аналогічну клінічну ефективність гозереліну, лейпрореліну та трипторелінy у лікуванні РПЗ. Разом з тим, деякі автори стверджують про несуттєві розбіжності у показниках клінічної ефективності вказаних препаратів. РПЗ є гормоночутливою пухлиною: на ріст пухлини впливає рівень тестостерону, який виявляє стимулюючий вплив на нормальні та малігнізовані клітини простати, тому зниження рівня тестостерону визначає ефективність терапії. Таким чином, показником клінічної ефективності ЛЗ (або кінцевою точкою дослідження), як правило, виступає вірогідність досягнення рівня тестостерону, Т ≤ 50 нг/дл (рідше кінцевою точкою дослідження вважається показник Т≤ 20 нг/дл) у разі застосування ЛЗ.

Незважаючи на те, що світова сучасна медична практика у фармакотерапії РПЗ передбачає застосування препаратів гозереліну, лейпролреліну або трипторелінy, клінічні дослідження щодо порівняльної оцінки трьох вказаних препаратів майже відсутні. Найбільш повним та достовірним можна вважати огляд, представлений у міжнародній базі PubMed, 2005 р. автором Herbert Lepor щодо порівняння монотерапії супрессії андрогену для РПЗ, у якому наведено зведені дані контрольованих рандомізованих досліджень починаючи з 1960 року щодо клінічної

ефективності гозереліну, лейпрореліну та трипторе-ліну у тому числі й у формі депо [8].

Враховуючи вищевказане, доцільним було проведення фармакоекономічної оцінки препаратів гозереліну, лейпрореліну та трипторе-ліну за методом «витрати-ефективність». *Аналіз «витрати–ефективність» — cost–effectiveness analysis (CEA)* — передбачає зіставлення як вартості (у грошовому вираженні), так і ефективності (прямі та опосередковані клінічні ефекти) методів лікування. Застосування даного методу дозволило провести вартісне оцінювання ефективності, зокрема оцінити вартість одиниці ефективності кожного з ЛП (табл. 2).

Відповідно до наведених розрахунків, оптимальним з позиції витрати-фективність є вибір препарату трипторе-ліну, тобто найменшою вартістю одиниці ефективності характеризується Диферелін, витрати на одиницю ефективності яким склали 33,63 грн., що на 4 та 36 % нижче за вартість одиниці ефективності у разі лікування Золадексом чи Елігардом відповідно.

ВИСНОВКИ З ДАНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. В Україні РПЗ є однією з головних причин онкологічної смертності серед чоловічого населення. Аналіз чинної нормативно-правової бази дозволив встановити, що для лікування РПЗ застосовується гормонотерапія, зокрема препарати бусерелін (Buserelin), гозерелін (Goserelin), лейпрорелін (Leuprorelin) та трипторелін (Triptorelin).
2. За результатами порівняльної фармакоекономічної оцінки ЛЗ, які входили до програми тендерних закупівель 2013 року (Золадекс, Astra Zeneca, капс. для п/ш введ. прол. дії у шприц-апплік 10,8 мг № 1, Елігард Astellas pharma Europe, пор. для приг. р-ну для п/ш ін'єкцій у компл. з розч. 22,5 № 1 та Диферелін, Ipsen Pharma, порош. д/суспен. для в/м ін'єк. прол. дії у фл. 11,25 мг № 1), встановлено, що для лікування РПЗ шляхом застосування пролоногової лікарської форми (3-місячне депо) серед агоністів Г-РГ найбільш доцільним з позиції мінімізації витрат є застосування препарату Золадекс.
3. Розраховано, що економія витрат протягом 6-місячної терапії РПЗ від застосування Золадексу у порівнянні з Диферелін становитиме понад 7,8 тис. грн. на 100 хворих; при лікуванні РПЗ пряма економія від застосування Золадексу порівняно із Елігардом може скласти 268 тис. грн. кожні 6 місяців для 100 хворих.
4. Визначено, що можливий обсяг економії коштів для усієї сукупності хворих в Україні впродовж кожних 6 місяців від застосування Золадексу, може скласти майже 540 тис. грн. порівняно із застосуванням Диферелін або майже 18,5 млн грн. порівняно із Елігардом .
5. Встановлено, що економія від застосування Золадексу впродовж кожних 6-ти місяців дозволить додатково надати курс 3-місячної терапії майже 170 хворим порівняно із Диферелін або майже 5,8 тис. хворим порівняно з Елігардом.
6. Проведена фармакоекономічна оцінка агоністів Г-РГ для лікування РПЗ свідчить, що оптимальним з позиції витрати-фективність є вибір препарату трипторе-ліну, тобто найменшою вартістю одиниці ефективності серед порівнювальних препаратів характеризувався Диферелін.

Таким чином, здійснена фармакоекономічна оцінка гормональної терапії РПЗ дозволила визначити ЛЗ, застосування яких є найбільш доцільним з позиції мінімізації витрат на лікування РПЗ та з урахуванням показників клінічної ефективності.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Наказ МОЗ України від 17.09.2007р. № 554. Ресурс доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070917_554.html.
2. Омельяновский В. В. Сравнительная клинико-экономическая оценка гормонотерапии

Таблиця 2

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВАРТОСТІ ОДИНИЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ АГОНІСТІВ Г-РГ У ТЕРАПІЇ РПЗ

Назва ЛЗ	Гозерелін	Лейпрорелін	Трипторелін
Дозування для 3-місячної терапії, мг	10,8	22,5	11,25
Вартість 3-місячної терапії одного хворого, грн.	3 190	4 530	3 229,1
Вірогідність досягнення Т≤ 50 нг/дл, % *	91	99	96
Вартість одиниці ефективності 3-місячної терапії для одного хворого, грн (%)	35,05	45,76 (+ 30,6 %)	33,63 (- 4,05 %)

Примітка: * Herbert Lepor «Comparison of Single-Agent Androgen Suppression for Advanced Prostate Cancer», Rev Urol. 2005; 7(Suppl 5): S3–S12.

рака предстательной железы с использованием аналогов гонадотропин рилизинг-гормона (лейпрорелина, гозерелина, трипторелина) / В. В. Омельяновский, М. В. Авксентьева, И. С. Крысанов и др.// [Електронний ресурс]. Ресурс доступу: http://medpro.ru/groups/sravnitelnaya_klinikoekonomicheskaya_otsenka_gormonoterapii_raka_predstatelnoi_zhelezy.

3. Рак в Україні, 2011-2012. 14 видання; Київ, 2013 р. Ресурс доступу: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_14/index.htm.
4. Фармацевтична енциклопедія. Ресурс доступу: http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/288/farmakoekonomichnij-analiz.
5. Advanced Prostate Cancer Treated with Intermittent or Continuous Androgen Deprivation in the Randomised FinnProstate Study VII: Quality of Life and Adverse Effects / J. Arto Salonen, Kimmo Taaric, M. Ala-Opas [et all.] // EURURO-4666; No. of —P. 10.
6. Elcio Dias Silva, Ubirajara Ferreira et all. Goserelin versus leuprolide in the chemical castration of patients with prostate cancer// Int Urol Nephrol. —2012. Vol. 44. — P. 1039–1044.
7. Significance of pretreatment cardiovascular morbidity as a risk factor during treatment with parenteral oestrogen or combined androgen deprivation of 915 patients with metastasized prostate cancer: Evaluation of cardiovascular events in a randomized trial / Hedlund Per Olov, Johansson Robert [et all.] // Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. — 2011. Vol. 45. — P. 346–353.
8. Lepor H. Comparison of Single-Agent Androgen Suppression for Advanced Prostate Cancer / H. Lepor// Rev Urol. — 2005. Vol. 7, N 5. — S 3–12. Ресурс доступу: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1477619/#!po=26.9231
9. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / J. Seidenfeld, D. J. Samson, V. Hasselblad [et al.] // Ann Intern Med 2000 Apr; 132(7): 566-77. Ресурс доступу: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744594.
10. Leuprolide acetate 1-, 3- and 6-monthly depot formulations in androgen deprivation therapy for prostate cancer in nine European countries: evidence review and economic evaluation / Wex Jaro [et all.] // Clinico Economics and Outcomes Research. — 2013. — Vol. 5. — P. 257–269.

УДК: 615.1:615.28

А. С. Немченко, К. Л. Косяченко

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА В ТЕРАПИИ РАКА ПРОСТАТЫ

В статье приведены результаты фармакоэкономической оценки гормонотерапии рака простаты. Авторами проанализированы действующие протоколы лечения и государственный формуляр ЛС относительно подходов к лечению рака предстательной железы (рака простаты) в Украине. Установлено, что терапия рака простаты включает применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона, а именно гозерелина, лейпрорелина и трипторелина. Обоснован выбор ЛС с позиции минимизации затрат, а также рассчитан возможный объем экономии средств для всей совокупности больных раком простаты в Украине в случае применения наименее дорогостоящей технологии. Изучение результатов рандомизированных клинических исследований по эффективности применения гозерелина, лейпрорелина и трипторелина для лечения рака предстательной железы позволило определить наиболее оптимальный ЛС из группы аналогов гонадотропин - рилизинг гормона с позиции «затраты – эффективность».

Ключевые слова: фармакоэкономическая оценка, рак предстательной железы, аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, гозерелин, лейпрорелин, трипторелин.

UDK: 615.1:615.28

A.S. Nemchenko, K.L. Kosyachenko

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF AGONISTS OF GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE IN PROSTATE CANCER THERAPY

There are results of pharmacoeconomic evaluation of hormone therapy for prostate cancer. The authors analyze current treatment protocols and State form of drugs on approaches to the treatment of prostate cancer in Ukraine. Found that prostate cancer therapy involves the use of analogues of gonadotropin-releasing hormone, namely goserelin, leuprolide and triptorelin. The choices of drugs with the sense of minimizing costs, and calculate the possible amount of savings for the entire population of prostate cancer patients in Ukraine in the case of the least expensive technology. To study the results of randomized clinical trials on the efficacy of goserelin, leuprolide and triptorelin for the treatment of prostate cancer allowed determining the optimal drugs from the group analogues of gonadotropin - releasing hormone in terms of «cost - effectiveness».

Key words: pharmacoeconomic evaluation of prostate cancer, analogs of gonadotropin-releasing hormone, goserelin, leuprorelin, triptorelin.

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра ОЕФ НФаУ.
Тел: +38 (0572) 67–91–70.
E-mail: economica@ukrfa.kharkov.ua

Надійшла до редакції:
06.12.2013