

Н.В. Бездетко, д. мед. н., профессор кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета, г. Харьков

## Фармакоэкономические аспекты применения различных лекарственных форм препарата Мабтера® (ритуксимаб)

**Лимфомы – одно из немногих онкологических заболеваний, при которых полного излечения возможно добиться, используя высокотехнологичные лекарственные препараты и современные схемы терапии. До появления таргетных препаратов на основе моноклональных антител лишь 20% больных лимфомой имели шанс на стойкую ремиссию после лечения. Применение препаратов направленного действия позволяет достичь значительно лучших результатов – после этого пациенты живут и работают в течение 9-10 лет. Согласно данным мировой статистики, благоприятный прогноз возможен для 80% пациентов, получающих своевременное и полноценное лечение современными препаратами [3, 6].**



Н.В. Бездетко

В последние годы заболеваемость злокачественными лимфомами в Украине растет. Эти опухоли все чаще поражают людей работоспособного возраста. С учетом мирового опыта в Украине разработаны и утверждены приказом Министерства здравоохранения клинические протоколы по оказанию медицинской помощи больным с лимфомами, предусматривающие применение современных препаратов целенаправленного действия. Одним из таких препаратов является ритуксимаб, без которого трудно представить современное лечение лимфом. Ритуксимаб входит в состав схем начальной и поддерживающей терапии, может применяться в виде монотерапии и в комбинации с различными схемами химиотерапии [6]. Наряду с высокой эффективностью для ритуксимаба характерны определенные сложности с процедурой введения: необходим доступ к периферической вене; инфузия занимает длительное время (3-4 ч); процедура должна проводиться в условиях стационара в отдельном помещении, оборудованном специальными креслами или кроватями, при обязательном присутствии медицинского персонала (врача и медицинской сестры) и осуществлении мониторинга состояния больного во время и после завершения инфузии [2, 5]. Существенно упростить процедуру введения ритуксимаба позволяет новая лекарственная форма инновационного препарата Мабтера® для подкожного (п/к) введения. В ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ) доказаны равные клинические эффективность и безопасность его различных (п/к и внутривенных – в/в) лекарственных форм [9-12]. Учитывая то, что Мабтера® – препарат дорогостоящий, актуальным является анализ экономической целесообразности применения его п/к лекарственной формы в условиях украинского фармацевтического рынка, который и был положен в основу исследования.

### Материал и методы

Проведена фармакоэкономическая оценка полихимиотерапии (ПХТ) с добавлением ритуксимаба (схема R-СНОР) пациентов с неходжкинскими лимфомами при применении различных лекарственных форм препарата Мабтера®. Использовались методы «общая стоимость заболевания», «минимизация затрат» и «влияние на бюджет».

Метод минимизации затрат (cost-minimization analysis – СМА) применяется при доказанной равной клинической эффективности и безопасности альтернативных лекарственных препаратов (ЛП), сравнивает стоимость их эквивалентных доз и позволяет выбрать наиболее дешевой ЛП [7, 13].

Общая стоимость заболевания (cost of illness) – метод, который учитывает все затраты, связанные с процессом применения определенного ЛП (лечения пациента с определенным заболеванием). В расчет принимались затраты на соответствующую лекарственную форму препарата Мабтера®, другие ЛП, входящие в схему ПХТ, услуги медицинского персонала, пребывание в стационаре.

Анализ влияния на бюджет (budget impact analysis – ВІА) позволяет определить, сколько средств государственного (регионального) бюджета может быть сэкономлено (или дополнительно потрачено) при замене одного ЛП на другой.

При проведении расчетов стоимость ЛП Мабтера® принималась в соответствии с задекларированными ценами, других ЛП – с оптовыми ценами дистрибьютора «БаДМ» по состоянию на 22.03.2017 [2].

На первом этапе анализа была рассчитана стоимость эквивалентных доз препарата Мабтера® для обеих лекарственных форм. Согласно инструкции, дозирование в/в лекарственной формы зависит от площади поверхности тела (ППТ) и составляет 375 мг/м<sup>2</sup>. Средняя масса тела и рост

пациентов принимались в соответствии с данными Госкомстата Украины о среднем росте и массе тела взрослого населения. Мабтера® для в/в введения на фармацевтическом рынке представлена в двух дозировках – 100 мг / 10 мл и 500 мг / 50 мл. Соответственно, реальная одноразовая доза, которая может быть введена пациенту, составляет 500-600-700 мг. С учетом этого не всегда возможно ввести дозу, необходимую конкретному пациенту в соответствии с его индивидуальными антропометрическими данными. Мабтера® для п/к введения вводится в фиксированной дозе – 1400 мг [2], что является одним из преимуществ данной лекарственной формы. Результаты расчетов, представленные в таблице 1, убедительно свидетельствуют об экономических преимуществах п/к лекарственной формы. Эти преимущества становятся еще более очевидными, если учитывать затраты на медицинские услуги, связанные с процедурой введения препарата (табл. 2). Замена в/в формы ЛП Мабтера® на п/к позволяет уменьшить затраты при проведении одного цикла ПХТ

почти на 7 тыс. грн. В зависимости от клинической ситуации количество циклов ПХТ пациентов с лимфомами может варьировать от 1 до 8 (при первом введении используется только в/в форма препарата Мабтера®), при этом с увеличением количества циклов экономия затрат на ПХТ будет возрастать (рис.).

На заключительном этапе исследования для проведения анализа влияния на бюджет использовались данные о применении ритуксимаба (препарат Мабтера®) у пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами, прошедших курс ПХТ в Национальном институте рака (г. Киев) в 2000-2010 гг. [8]. Всего таких больных было 110 человек. Они получили от 1 до 8 курсов ПХТ с использованием ритуксимаба (медиана – 4,2 курса). Для этой когорты пациентов экономия денежных средств при замене в/в формы препарата Мабтера® на п/к составит 3 186 368 грн. На основании полученных данных был рассчитан показатель упущенных возможностей, который позволяет оценить, на сколько больше пациентов можно

Таблица 1. Стоимость эквивалентных доз препарата Мабтера® для внутривенного и подкожного введения (с учетом реальной возможности дозирования в соответствии с лекарственной формой препарата)

Препарат	Форма выпуска	Цена упаковки, грн*	Средний рост / масса тела пациента, см/кг	Необходимая доза, мг	Реальная доза, мг	Стоимость реальной дозы, грн	Примечание
Мабтера® п/к	1400 мг / 11,7 мл фл. № 1	32 890,2	Не зависит от роста и массы тела	1400	1400	32 890,2	Доза всегда оптимальна
Мабтера® в/в	500 мг / 50 мл фл. 50 мл, № 1	27 981,8	170/75 (м/ж)	700	700	39 160,5	–
			175/79 (м)	735	700	39 160,5	Доза недостаточна
			164/70 (ж)	660	700	39 160,5	Доза избыточна
Мабтера® в/в	100 мг / 10 мл фл. 10 мл, № 2	11 223,9	170/75 (м/ж)	700	700	39 269,6	–
			175/79 (м)	735	700	39 269,6	Доза недостаточна
			164/70 (ж)	660	700	39 269,6	Доза избыточна

Таблица 2. Стоимость 1 процедуры (1 цикла химиотерапии по схеме R-СНОР) при использовании различных форм препарата Мабтера® с учетом стоимости вспомогательных материалов и процедуры введения препарата

Препарат Мабтера®	Затраты на препарат Мабтера®, грн	Затраты на вспомогательные препараты (СНОР/премедикация), грн	Стоимость процедуры введения (медицинские услуги / пребывание в специализированном стационаре), грн	Общие затраты на 1 цикл химиотерапии, грн	Δ затрат по сравнению с п/к формой ЛП Мабтера®, грн/%
Мабтера® п/к 1400 мг / 11,7 мл	32 890,2	3733,5 (3683,5/50,1)	50 (50/0)	36 623,7	–
Мабтера® в/в 500 мг / 50 мл	39 160,5	3733,5 (3683,5/50,1)	567,5 (317,5/250)	43 461,5	+6787,8/18,5
Мабтера® в/в 100 мг / 10 мл	39 269,6	3733,5 (3683,5/50,1)	567,5 (317,5/250)	43 570,6	+6896,9/18,8

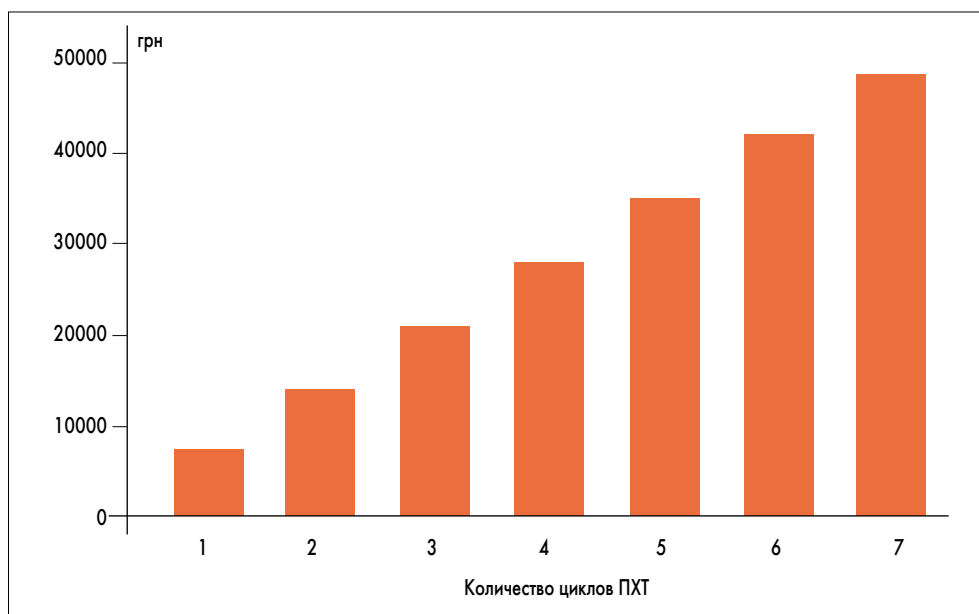


Рис. Экономия затрат при переходе с внутривенной на подкожную форму препарата Мабтера®

обеспечить лечением при одних и тех же затратах в случае применения менее затратной технологии. При расчете использовалась формула:

$$Q = \text{CMR} / \text{DC}_2,$$

где Q – показатель упущенных возможностей, CMR – разница затрат при применении альтернативных технологий, DC<sub>2</sub> – затраты при применении более бюджетной медицинской технологии [7].

Показатель упущенных возможностей составил 97. Это означает, что при переводе анализируемой когорты пациентов с в/в на п/к лекарственную форму ЛП Мабтера® в рамках выделенных средств можно провести 97 дополнительных циклов ПХТ.

Важно отметить, что п/к лекарственная форма применяется в фиксированной дозе, а при использовании препарата Мабтера® для в/в введения доза зависит от площади поверхности тела больного. В связи с этим зачастую некоторое количество препарата остается не использованным ввиду нарушения стерильности лекарственной формы, либо, наоборот, доза, которая вводится пациенту, несколько меньше необходимой, что может влиять на эффективность.

При использовании ЛП Мабтера® для п/к введения заметно сокращается время, которое медицинский сотрудник должен уделить пациенту, так как процедура п/к введения по инструкции предполагает 5 мин, а в/в введение препарата рассчитано на 3–4 ч. Также значительно снижается время пребывания пациента в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ), что влияет на качество его жизни и величину затрат на проведение ПХТ. Результаты международного исследования (5 стран) показали, что при переводе с в/в на п/к форму препарата Мабтера® время, проведенное пациентом в ЛПУ, сокращается на 65–95%, что можно использовать для увеличения числа пролеченных в ЛПУ пациентов. Время, затрачиваемое медперсоналом на введение ритуксимаба (препарата Мабтера®), уменьшается на 37–65%. Это время может быть использовано для медицинского ухода за другими пациентами или другой работы [14, 15].

Фармацевтический рынок находится в постоянной динамике, и цены на препараты могут существенно изменяться. Для оценки устойчивости полученных результатов об экономической целесообразности п/к формы препарата Мабтера® был проведен анализ чувствительности, в котором оценивались затраты на эквивалентные дозы лекарственных форм для в/в и п/к введения при разнонаправленном изменении цен препарата Мабтера® (удешевлении более дорогого и подорожании более дешевого). Анализ чувствительности показал, что полученный результат является устойчивым к колебаниям стоимости препарата Мабтера® – удешевлению лекарственных форм для в/в введения и удорожанию формы для п/к введения в пределах 3–5–8%.

Таким образом, проведенный фармакоэкономический анализ показал следующее.

1. Ритуксимаб (Мабтера®) в лекарственной форме для п/к введения обладает равными клиническими эффективностью и переносимостью с лекарственной формой для в/в введения.
2. Применение ритуксимаба (препарата Мабтера®) в лекарственной форме для п/к введения позволяет упростить процедуру ПХТ, избежать потери препарата вследствие индивидуального подбора дозы с учетом ППТ (нет необходимости утилизировать неиспользованный препарат, оставшийся во флаконе), существенно сократить время пребывания больного в специализированном стационаре при проведении

химиотерапии, сэкономить рабочее время врача и медсестры.

3. Наряду с клиническими преимуществами в современных условиях фармацевтического рынка Украины применение ритуксимаба (препарат Мабтера®) в лекарственной форме для п/к введения является экономически целесообразным, позволяя сэкономить до 19% от затрат при каждом введении.

**Литература**

1. Еженедельник «Аптека» [Электронный ресурс] – режим доступа к сайту: <http://www.apтека.ua/cenyna-lekarstvennyye-sredstva-i-izdeliya-mednaznacheniya>
2. Инструкция 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 [Електронна публікація] [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)
4. Прейскурант на медичні послуги. Сестринські процедури. [Електронний ресурс] – режим доступа к 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 8 жовтня 2013 р. № 866.
7. Фармакоэкономика / Л.В. Яковлева, Н.В. Бездітко, О.Я. Міщенко та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 208 с.
8. Эффективность терапии пациентов с неходжкинскими лимфомами с использованием препарата ритуксимаб / И.А. Крячко, 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, № 17. – P. 1782–1791.
11. Davies A., Merli F., Mihaljevic B. et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous Rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study // Lancet Oncol. Published Online February 10, 2014.
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. Mihaljevic et al. // Blood Nov. – 2012. – Vol. 120(21). – P. 1629.
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).

**Мабтера®  
для подкожного введения**

**Roche**

**Сравнимая эффективность и безопасность с препаратом Мабтера® для внутривенного введения<sup>1</sup> при НХЛ\***

**• фиксированная доза<sup>1,2</sup>**  
**• раствор, готовый к применению<sup>2</sup>**  
**• введение препарата в течение 5 минут<sup>2</sup>**

сокращение времени пребывания пациента в клинике;  
 сокращение времени, потраченного мед. персоналом;  
 оптимизация использования медицинских ресурсов<sup>3</sup>

Действующее вещество: ритуксимаб. Лекарственная форма: раствор для инъекций. (1 фл. контейнер (раствор) 1400 мг/11,7 мл). Описание: действующее вещество представляет собой белок, который вводится подкожно. Белок состоит из аминокислот, которые образуют уникальную структуру, позволяющую ему связываться с рецепторами на поверхности клеток лимфоцитов. Это взаимодействие приводит к гибели клеток-мишеней. Эффективность и безопасность препарата Мабтера® при подкожном введении доказаны в клинических исследованиях. Препарат Мабтера® является эффективным средством для лечения пациентов с неходжкинскими лимфомами. При использовании препарата Мабтера® для подкожного введения достигается экономия времени пребывания пациента в клинике и сокращение времени, потраченного медицинским персоналом. Это способствует оптимизации использования медицинских ресурсов. Препарат Мабтера® для подкожного введения является удобным средством для лечения пациентов с неходжкинскими лимфомами. Препарат Мабтера® для подкожного введения является эффективным средством для лечения пациентов с неходжкинскими лимфомами. Препарат Мабтера® для подкожного введения является эффективным средством для лечения пациентов с неходжкинскими лимфомами. Препарат Мабтера® для подкожного введения является эффективным средством для лечения пациентов с неходжкинскими лимфомами.

**ООО «Рош Украина», Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного, 33  
 тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41  
[www.roche.ua](http://www.roche.ua); [ukraine.medinfo@roche.com](mailto:ukraine.medinfo@roche.com)**