

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ Т. 77, № 6**
**FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL**

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ЛИСТОПАД–ГРУДЕНЬ
2022 • Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ
ФАРМАЦІЄЮ**

*Штрімайтіс О. В., Кухтенко О. С.,
Чуєшов В. І.* Маркетинговий аналіз
використання лікарських засобів із
вмістом ретиноїдів у разі лікування
акне..... 3

*Баула О. П., Салій О. О., Галстян А. Г.,
Пазерська Т. В.* Дослідження заходів щодо
забезпечення киснем закладів охорони
здоров'я під час пандемії COVID-19:
останні тенденції та актуальні пріоритети 11

Власенко І. О., Давтян Л. Л. Охоплення
вакцинацією проти грипу хворих
на цукровий діабет та визначення
бар'єрів для її проведення..... 22

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Даценко І. С. Розроблення концепту-
альної фармакоеконімічної моделі
технології ранньої діагностики та
фармакотерапії легеневої артеріальної
гіпертензії..... 33

*Соловійов С. О., Стаховський Е. О.,
Лелека М. В., Гладких Ф. В.* Аналіз
мінімізації витрат та впливу на бюджет
за застосування нової 6-місячної форми
триптореліну в лікуванні хворих на рак
передміхурової залози в Україні..... 40

*Гончар А. О., Шолойко Н. В.,
Комаріда О. О.* Реімбурсація комбінова-
них антигіпертензивних лікарських за-
собів в Україні: аспекти їх включення та
зовнішнього референтного ціноутворення 53

CONTENT

**ORGANIZATION AND
MANAGEMENT OF
PHARMACY**

*Shtrimaitis O. V., Kukhtenko O. S.,
Chueshov V. I.* Marketing analysis of
the use of drugs containing retinoids
in the treatment of acne..... 3

*Baula O. P., Saliy O. O., Halstian A. G.,
Pazerska T. V.* Research on healthcare
oxygen measures during the
COVID-19 pandemic: latest trends
and current priorities..... 11

Vlasenko I. O., Davtian L. L. Coverage
of influenza vaccination of patients with
diabetes and determination of barriers
for implementation of vaccination..... 22

PHARMACOECONOMICS

Datsenko I. S. Development
conceptual of pharmacoeconomic
model of technology for early
diagnosis and pharmacotherapy of
pulmonary arterial hypertension..... 33

*Soloviov S. O., Stakhovsky E. O.,
Leleka M. V., Hladkykh F. V.* Cost
minimization and budget impact analysis
of the use of a new 6-month form of
triptorelin in the treatment of patients
with prostate cancer in Ukraine..... 40

*Gonchar A. O., Sholoiko N. V.,
Komarida O. O.* Reimbursement of
combined antihypertensive medicines
in Ukraine: aspects of inclusion and
external reference pricing..... 53

С. О. СОЛОВЬЙОВ^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), д-р фарм. наук, доцент,
Е. О. СТАХОВСЬКИЙ³ (<https://orcid.org/0000-0001-5677-8768>), д-р мед. наук, проф.,
М. В. ЛЕЛЕКА⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-7364-6514>), канд. фарм. наук, доцент,
Ф. В. ГЛАДКИХ⁵ (<https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>), д-р філософії

¹ Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ

² Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ

³ Національний інститут раку, м. Київ

⁴ Товариство з обмеженою відповідальністю «Іпсен Юкрейн Сервісіз», м. Київ

⁵ ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків

АНАЛІЗ МІНІМІЗАЦІЇ ВИТРАТ ТА ВПЛИВУ НА БЮДЖЕТ ЗА ЗАСТОСУВАННЯ НОВОЇ 6-МІСЯЧНОЇ ФОРМИ ТРИПТОРЕЛІНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В УКРАЇНІ

Ключові слова: трипторелін, гозерелін, рак передміхурової залози, аналіз мінімізації витрат, аналіз впливу на бюджет, моделювання

S. O. SOLOVIOV^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

E. O. STAKHOVSKY³ (<https://orcid.org/0000-0001-5677-8768>),

M. V. LELEKA⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-7364-6514>),

F. V. HLADKYKH⁵ (<https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>)

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

² National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv

³ National Cancer Institute, Kyiv

⁴ «Ipsen Ukraine Services» limited liability company, Kyiv

⁵ SO «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

COST MINIMIZATION AND BUDGET IMPACT ANALYSIS OF THE USE OF A NEW 6-MONTH FORM OF TRIPTORELIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER IN UKRAINE

Key words: triptorelin, goserelin, prostate cancer, cost minimization analysis, budget impact analysis, modeling

Рак передміхурової залози (РПЗ) є однією з найважливіших медичних проблем, з якими стикається чоловіче населення в різних країнах світу. За даними ВООЗ, РПЗ знаходиться на другому місці серед усіх онкологічних захворювань у чоловіків [1]. В останнє десятиліття існує значне збільшення захворюваності на цю пухлину в Україні: з 1999 р. по 2018 р. захворюваність зросла з 5,7 до 12,1 на 100 тисяч населення, а поширеність із 5 816 у 2004 р. до 7 936 у 2019 р. [2, 3].

РПЗ є гормонозалежною пухлиною – зростання та проліферація як нормальних, так і пухлинних клітин значно залежать від рівня андрогенів. Тестостерон є первинним андрогеном, який регулює механізм росту та розвиток як нормальних, так й злоякісних клітин ПЗ, тому зменшення рівня тестостерону в цілому визначає ефективність терапії РПЗ. Під впливом депривації андрогену як нормальні, так і пухлинні клітини піддаються апоптозу. Андрогенна депривація може бути досягнута зменшенням секреції андрогенів хірургічною або медикаментозною кастрацією, блокуючи вплив циркулюючих андрогенів на андрогенні рецептори передміхурової залози за допомогою конкурентних антагоністів андрогенних рецепторів – антиандрогенів. Ось чому гормональна терапія (ГТ) стала одним з основних методів лікування пацієнтів із РПЗ.

Аналоги гонадотропін-релізінг гормону (ГнРГ) широко застосовують у терапії РПЗ уже понад 15 років. Ці препарати є синтетичними аналогами природного ГнРГ, що синтезується гіпоталамусом, і зазвичай використовуються як депо-форми з інтервалами в 1, 2, 3 або 6 місяців [4, 5].

В Україні сьогодні найбільшу частину ринку серед аналогів ГнРГ для лікування РПЗ займають різні лікарські форми гозереліну з інтервалами введення в 1 та 3 місяці (1 М, 3 М відповідно) [6]. Гозерелін є синтетичним аналогом ГнРГ, який стимулює вивільнення гонадотропіну та статевих гормонів в короткостроковій перспективі, спричинюючи супресію за подальшого застосування. Терапія гозереліном призводить до часткової ремісії або стабілізації захворювання приблизно у 60–80% чоловіків із первинним РПЗ і є ефективною альтернативою операційній або естрогенній терапії. Водночас слід зазначити, що у пацієнтів, які отримують гозерелін, значно частіше спостерігаються гормональні розлади та можливі реакції введення у формі імплантату: гематоми, абсцеси, ущільнення, біль, кровотеча навколо місця введення препарату, що може призвести до геморагічного шоку [7, 8].

Альтернативою гозереліну можуть бути лікарські форми триптореліну з інтервалами введення в 1, 3 та 6 місяців (1 М, 3 М, та 6 М відповідно) – інший добре досліджений і широко застосовуваний аналог ГнРГ, що застосовують для медикаментозної кастрації при РПЗ. У низці досліджень продемонстровано ефективність триптореліну в першій лінії гормонотерапії за дисемінованого РПЗ із частотою об'єктивних відповідей на лікування серед пацієнтів від 50 до 77%. Терапія триптореліном асоційована з низькою частотою побічних ефектів, більшість з яких пов'язана з ініціальною гіперандрогенемією, і добре переноситься хворими. Рівень андрогенної депривації у різних лікарських форм триптореліну є порівнянним, при цьому наявність препаратів із різною кратністю і засобами введення дає гнучкість у виборі варіантів лікування. Крім онкологічних результатів лікування трипторелін демонструє також позитивні функціональні результати – значне зниження ступеня тяжкості симптомів із боку нижніх сечовивідних шляхів. Трипторелін з уповільненим вивільненням має доведений у клінічних випробуваннях профіль ефективності та безпеки. При цьому спостереження з повсякденної практики вказують на те, що задоволеність пацієнтів у терапії підтверджує достовірність даних клінічних випробувань [9–11]. Переважна більшість міжнародних клінічних досліджень визначає аналогічну клінічну ефективність гозереліну та триптореліну у разі лікування РПЗ, що вказує на незначні відмінності в клінічній ефективності цих препаратів [12, 13]. Проте пацієнти можуть перейти на трипторелін 6 М із гозереліну 3 М без втрати контролю простат-специфічного антигену (ПСА) та з подібним профілем безпеки. Лікування триптореліном 6 М призводить до вираженого зниження рівня ПСА у пацієнтів, які почали лікування, і стабілізує рівні ПСА у пацієнтів, які перейшли на лікування [14].

В Україні трипторелін доступний у різних дозуваннях, Диферелін® – дозування: 3,75 мг, 11,25 мг та 22,5 мг, Ipsen Pharma. Гозерелін представлено також у різних дозуваннях: Гозерелін алвоген® (дозування: 3,6 та 10,8 мг, ARZNEIMITTELWERK WARNGAU AMW GMBH) та Золадекс® (дозування: 3,6 та 10,8 мг, ASTRAZENECA) [15]. З огляду на це актуальним є виконання порівняльного аналізу застосування лікарських засобів у найвищому доступному дозуванні, а саме триптореліну 6 М (22,5 мг) та гозереліну 3 М (10,8 мг).

Представлена робота є продовженням наших досліджень із фармакоекономічного обґрунтування нової 6-місячної форми триптореліну в лікуванні хворих на РПЗ в Україні, результати яких були попередньо тезисно висвітлені на спеціалізованому медичному порталі [16].

Метою роботи було проведення аналізу мінімізації витрат та впливу на бюджет за застосування гормональної терапії РПЗ в українських пацієнтів із використанням триптореліну 6 М та гозереліну 3 М.

Матеріали та методи дослідження

Аналіз результатів клінічних досліджень та мета-описів показав еквівалентну ефективність та безпеку гозереліну та триптореліну [4, 5]. Тому за основу дослідження було прийнято вартість лікування одного пацієнта протягом одного року та проведено фармакоекономічний аналіз за методом «мінімізація витрат». Вказаний метод було обрано з огляду на показану однакову клінічну ефективність порівнюваних медичних технологій, адже ця умова визначає доцільність використання саме методу аналізу «мінімізація витрат», зокрема, розрахунок показника різниці витрат між різними медичними технологіями та кількості пацієнтів, яких можливо додатково вилікувати за рахунок економії коштів шляхом застосування триптореліну як препарату вибору при лікуванні РПЗ [17].

З точки зору фармакоекономічного аналізу за методом «мінімізація витрат» було розраховано показник різниці витрат у разі застосування двох порівнюваних технологій за формулою:

$$CD = DC_1 - DC_2,$$

де CD – показник різниці витрат (cost difference);

DC_1 – прямі очікувані витрати (direct costs) від застосування гозереліну;

DC_2 – прямі очікувані витрати від застосування триптореліну.

Частота застосування та пов'язані з нею необхідність додаткових витрат на виробу медичного призначення, витрат часу медичного персоналу тощо, аналогічні для 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.

Під час проведення порівняльного дослідження є відомим, що різні молекули (трипторелін і гозерелін) можуть не мати однакового профілю безпеки. Аналіз інформації з інструкцій для медичного застосування обох препаратів виявив різницю між частотою виникнення інфаркту міокарда та серцевої недостатності. Проведення систематичного огляду виявило лише одну публікацію (Davey P. та ін., 2021). Це дослідження порівнювало профіль безпеки дегареліксу з іншими агоністами (трипторелін, гозерелін, лейпроделін). Оскільки це єдине доступне джерело інформації, результати цього дослідження було використано як припущення при моделюванні. Необхідно звернути увагу, що за результатами цього дослідження у разі застосування гозереліну та триптореліну ймовірними є різноманітні серцево-судинні події, зокрема, практично в два рази вищою є частота виникнення інфаркту міокарда у пацієнтів за застосування гозереліну (0,034 проти 0,018 у разі застосування триптореліну) (табл. 1) [18].

Т а б л и ц я 1

Частота виникнення інфаркту міокарда у пацієнтів за застосування триптореліну 6 М та гозереліну 3 М

Подія	Трипторелін	Гозерелін
Будь-яка серцево-судинна подія, %	14	19,3
Інфаркт міокарда, %	1,8	3,4

Для розрахунку очікуваних прямих витрат за застосування гозереліну (DC_1) та триптореліну (DC_2) було використано фармакоекономічну модель дерева рішень, за якою витрати розраховуються з урахуванням ймовірностей серцево-судинної події та випадку інфаркту міокарда (рис. 1).

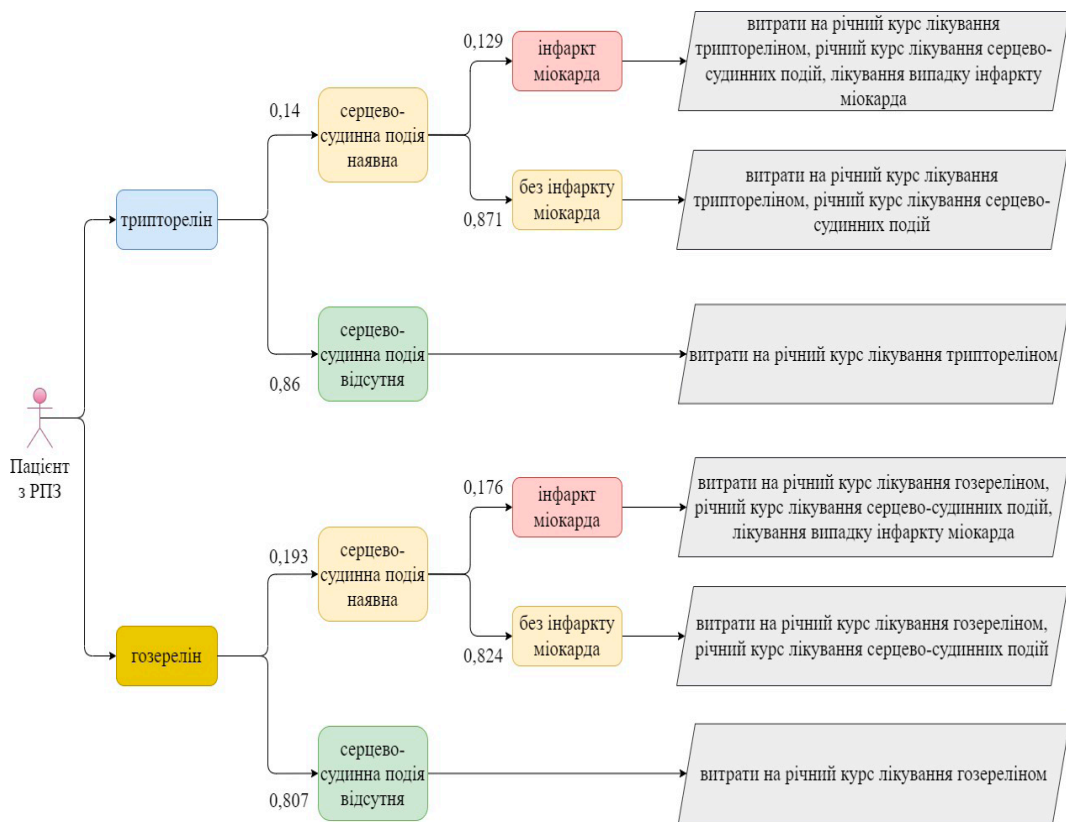


Рис. 1. Фармакоеконімічна модель дерева рішень вибору медичної технології для лікування пацієнта з раком передміхурової залози

У ході дослідження було також розраховано кількість пацієнтів, яких можливо додатково вилікувати за рахунок економії коштів шляхом застосування триптореліну як препарату вибору при лікуванні РПЗ. Показник додаткової кількості пацієнтів на рік, які можуть додатково отримати терапію за рахунок економії, розраховували за формулою:

$$N_d = CD \cdot N / DC_2,$$

де CD — показник різниці витрат;

N — чисельність модельної вибірки – 1 000 пацієнтів;

DC_2 – очікувані витрати на лікування триптореліном.

Аналіз впливу на бюджет (BIA) ґрунтувався на поняттях «поточний сценарій» і «новий сценарій». «Поточний сценарій» розглядає медичну технологію, яку зараз використовують (гозерелін 3 М). «Новий сценарій» відображає ринок після впровадження нової технології (трипторелін 6 М). Аналіз впливу на бюджет (BIA), а також однофакторний аналіз чутливості здійснювали з використанням настанови Українського агентства з ОМТ [19].

Результати дослідження та обговорення

Для заявлених побічних реакцій було обрано перелік лікарських засобів (ЛЗ) та складено кошторис на додаткові витрати для їх усунення. Дозування ЛЗ за добу бралось в максимально допустимій дозі (песимістичний сценарій), ціни наведено відповідно до реєстру оптово-відпускних цін станом на 10. 06. 2021 р., а також згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 15 лютого 2021 р. № 133 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у II–IV

кварталах 2021 р.»). Відповідно до цих преїскурантів, вартість річного лікування будь-якої серцево-судинної події, окрім інфаркту міокарда, становить 18 284,67 грн., тоді як вартість лікування інфаркту міокарда – 32 600 грн./випадак [20]. На основі цього було оцінено очікувану вартість побічних ефектів на рік, враховуючи ймовірність цих подій через використання триптореліну та гозереліну (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Очікувана вартість лікування побічних ефектів триптореліну та гозереліну

Опис	Трипторелін 6 М	Гозерелін 3 М
Ймовірність будь-якої серцево-судинної події (крім інфаркту міокарда)	0,14	0,193
Вартість лікування будь-яких серцево-судинних подій (крім інфаркту міокарда), грн.	18 284,67	18 284,67
Ймовірність інфаркту міокарда серед серцево-судинних подій	0,129	0,176
Вартість лікування інфаркту міокарда, грн.	32 600	32 600
Очікувані витрати на лікування побічних явищ на рік, грн.	2 818,38	4 015,20

Результати аналізу показали значну вагу очікуваних витрат на лікування побічних реакцій у разі лікування гозереліном порівняно з триптореліном у одного пацієнта на рік (4 015,20 грн. проти 2 818,38 грн.) (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

Дані порівняльної вартості триптореліну 6 М та гозереліну 3 М

Опис	Трипторелін 6 М	Гозерелін 3 М
Заявлена цінова пропозиція за упаковку, грн.	8 900,00	4 800,00
Ціна лікарського засобу одиниці лікарської форми, грн.	8 900,00	4 800,00
Середня тривалість курсу лікування	2 рази на рік пожиттєво	4 рази на рік пожиттєво
Очікувані витрати на лікування побічних реакцій на рік, грн.	2 818,38	4 015,20
Сумарні очікувані витрати на річний курс лікування одного пацієнта, грн.	20 618,39	23 215,20
Кількість упаковок на рік	2	4

Результати фармакоеконічного моделювання показали, що у разі застосування триптореліну у модельній когорті з 1 000 пацієнтів спостерігається економія коштів у 2 887,69 грн. на одного пацієнта на рік. Окрім того, це дасть змогу пролікувати триптореліном 137 додаткових пацієнтів на кожну тисячу пацієнтів (табл. 4).

Т а б л и ц я 4

Результати фармакоеконічного моделювання на 1 000 пацієнтів

Параметр	Значення
Загальні витрати при лікуванні триптореліном, грн.	20 948 609,8
Загальні витрати на лікуванні гозереліном, грн.	23 836 298,11
Різниця витрат (економія коштів) на пацієнта, грн.	2 887,69
Кількість додатково пролікованих пацієнтів на 1 000 пацієнтів	137

З метою дослідження чутливості результатів фармакоеконічного моделювання до зміни різних параметрів було проведено однофакторний аналіз чутливості, результати якого по відношенню до різниці витрат та кількості додатково пролікованих пацієнтів подано у вигляді відповідних торнадо-діаграм (рис. 2, 3).

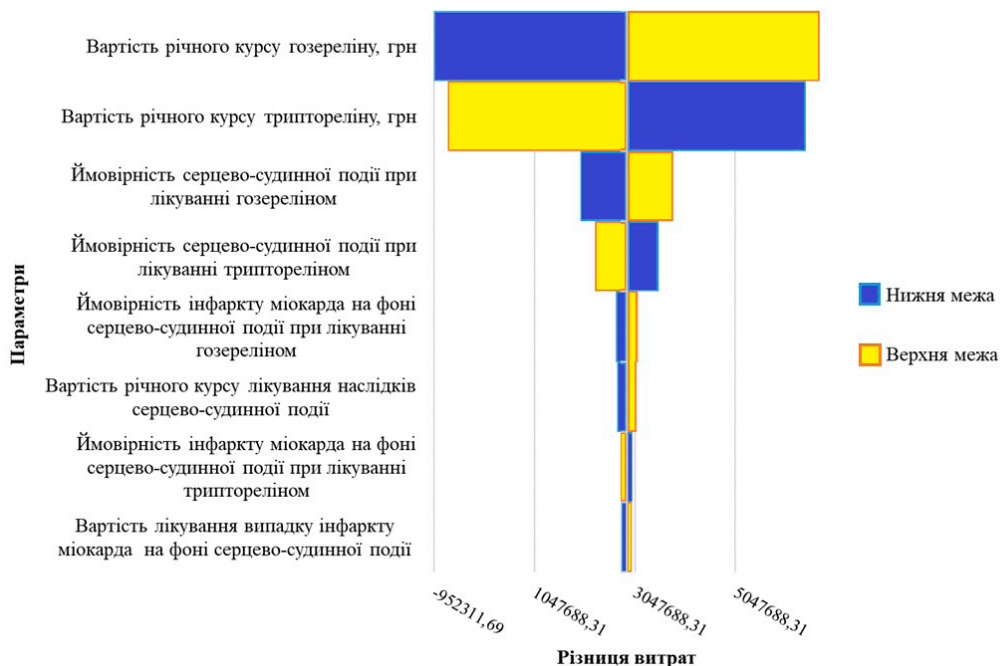


Рис. 2. Аналіз чутливості різниці витрат (економії коштів)

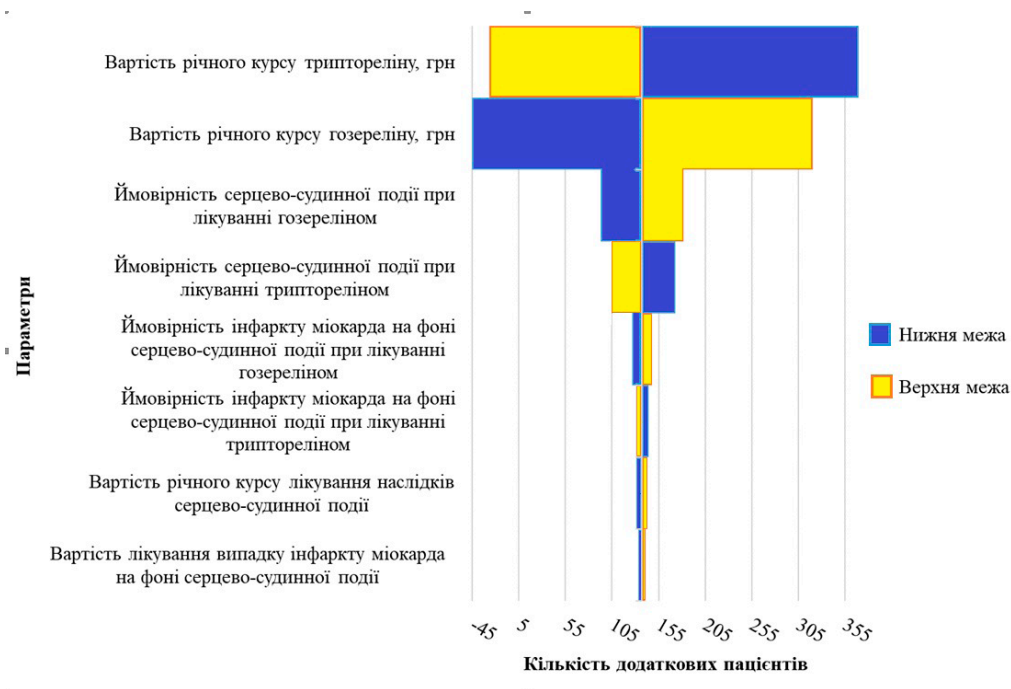


Рис. 3. Аналіз чутливості кількості додатково пролікованих пацієнтів

Визначено, що при порівнянні триптореліну та гозереліну різниця витрат та можлива кількість додатково пролікованих пацієнтів виявилися найбільш чутливими до зміни вартості річного курсу лікування досліджуваними лікарськими засобами. При аналізі впливу на бюджет розрахунок проводили з урахуванням даних про загальну кількість випадків захворювання за даними Національного канцер-реєстру України [21]. Нова лікарська форма триптореліну, а саме Диферелін

6 М у дозуванні 22,5 мг пропонується для вперше виявлених пацієнтів, на основі чого було проведено регресійний аналіз загальної кількості випадків захворювання за даними канцер-реєстру з 2015 р. по 2019 р. В аналізі було враховано, що ця лікарська форма, а саме трипторелін 22,5 мг, який має прологновану дію і вводиться 1 раз на 6 місяців у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції, пропонується для категорії пацієнтів, які не мають можливості вводити підшкірний імплант, або які мають обмежений доступ до цієї технології, пов'язаний з різними обмеженнями, з неможливістю дістатися до лікувально-профілактичного закладу, відрядженнями, поїздками. Ще одним обмеженням є побічні реакції, такі як інфаркт міокарда чи серцева недостатність, які мають вдвічі меншу частоту виникнення у разі застосування триптореліну порівняно з гозереліном. Отже, розрахункова цільова популяція може бути зменшена до 30,46% (питома вага сільського населення за офіційними даними) [22]. З урахуванням того, що не проживають 1-го року із вперше виявлених приблизно 14,4%, кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування триптореліном 22,5 мг становитиме $(1 - 0,144) \cdot 0,3 = 0,2565$ або 25,68% прогнозованої кількості нових пацієнтів. У середньому на кожен прогнозований рік ця цифра становить 2 566 пацієнтів (табл. 5).

Т а б л и ц я 5

Прогнозування цільової популяції для триптореліну на основі регресійного аналізу

Досліджувані роки	Спостережна кількість пацієнтів із РПЗ за даними Національного канцер-реєстру України	Прогнозована кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування триптореліном 6 М
2015	6 898	1 738
2016	6 913	1 830
2017	7 495	1 922
2018	7 936	2 014
2019	8 178	2 106
2020		2 198
2021		2 290
2022		2 382
2023		2 474
2024		2 566
2025		2 658
2026		2 750
В середньому		2 566

Додаткові переваги – трипторелін 6 М запропоновано для категорії пацієнтів, які не можуть встановити підшкірний імплантат або мають обмежений доступ до цієї технології через карантин, неможливість дістатися до ЛПУ, відрядження. Іншим обмеженням є побічні ефекти, такі як інфаркт міокарда або серцева недостатність, які мають удвічі меншу частоту у разі застосування триптореліну порівняно з гозереліном [18].

Розрахована кількість пацієнтів, які використовують трипторелін 2 рази на рік протягом тривалості життя (як зазначено в інструкції для медичного застосування), виходячи з обсягів продажу, становить 2 566 осіб (табл. 6).

Дані прямих медичних витрат для аналізу впливу на бюджет

Параметр	Значення
Цільова популяція, пацієнти	2 566
Вартість річного курсу триптореліну, грн.	17 800
Вартість річного курсу гозереліну, грн.	19 200
Ймовірність серцево-судинної події за лікування триптореліном	0,14
Ймовірність інфаркту міокарда на фоні серцево-судинної події у разі лікування триптореліном	0,129
Ймовірність серцево-судинної події за лікування гозереліном	0,193
Ймовірність інфаркту міокарда на фоні серцево-судинної події у разі лікування гозереліном	0,176
Вартість річного курсу лікування наслідків серцево-судинної події, грн.	18 284,67
Вартість лікування випадку інфаркту міокарда на фоні серцево-судинної події, грн.	32 600

Згідно з міжнародними рекомендаціями щодо аналізу впливу на бюджет, цей аналіз не передбачає дисконтування (надання меншої цінності майбутнім грошовим потокам) витрат (відповідно до ISPOR Task Force «Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012»). Для базового аналізу рекомендовано застосовувати стратегію поступового переходу на трипторелін протягом п'яти років (частка пацієнтів, лікованих триптореліном 20, 40, 60, 80, 100 відсотків для років 1–5) [23].

У результаті моделювання було встановлено, що вплив на бюджет (економія коштів) при закупівлі триптореліну в дозуванні 22,5 мг за кошти державного та місцевого бюджетів буде коливатись у діапазоні від 1,4 млн. грн. до 8 млн грн. (в середньому – 4,6 млн. грн.) у різні роки п'ятирічного горизонту моделювання (табл. 7).

Результати аналізу впливу на бюджет впровадження технології лікування триптореліном

Показник	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Цільова популяція (базовий сценарій)	2 382	2 474	2 566	2 658	2 750
Цільова популяція (новий сценарій)	2 382	2 474	2 566	2 658	2 750
Кількість пацієнтів – базовий сценарій (гозерелін)	2 382	2 474	2 566	2 658	2 750
Кількість пацієнтів – базовий сценарій (трипторелін)	0	0	0	0	0
Кількість пацієнтів – новий сценарій (гозерелін)	1 906	1 484	1 026	532	0
Кількість пацієнтів – новий сценарій (трипторелін)	476	990	1 540	2 126	2 750
Частка пацієнтів (трипторелін)	20%	40%	60%	80%	100%
Загальні витрати (базовий сценарій), грн.	56 776 832	58 970 044	61 163 256	63 356 468	65 549 680
Загальні витрати (новий сценарій), грн.	55 401 167	56 112 434	56 717 421	57 216 127	57 608 554
Вплив на бюджет (економія коштів), грн.	1 375 664	2 857 609	4 445 835	6 140 340	7 941 125
Кількість додатково пролікованих пацієнтів	77	160	249	344	446

З метою дослідження стійкості результатів аналізу впливу на бюджет до різних параметрів було проведено однофакторний аналіз чутливості, результати якого подано у вигляді відповідних торнадо-діаграм (рис. 4, 5).

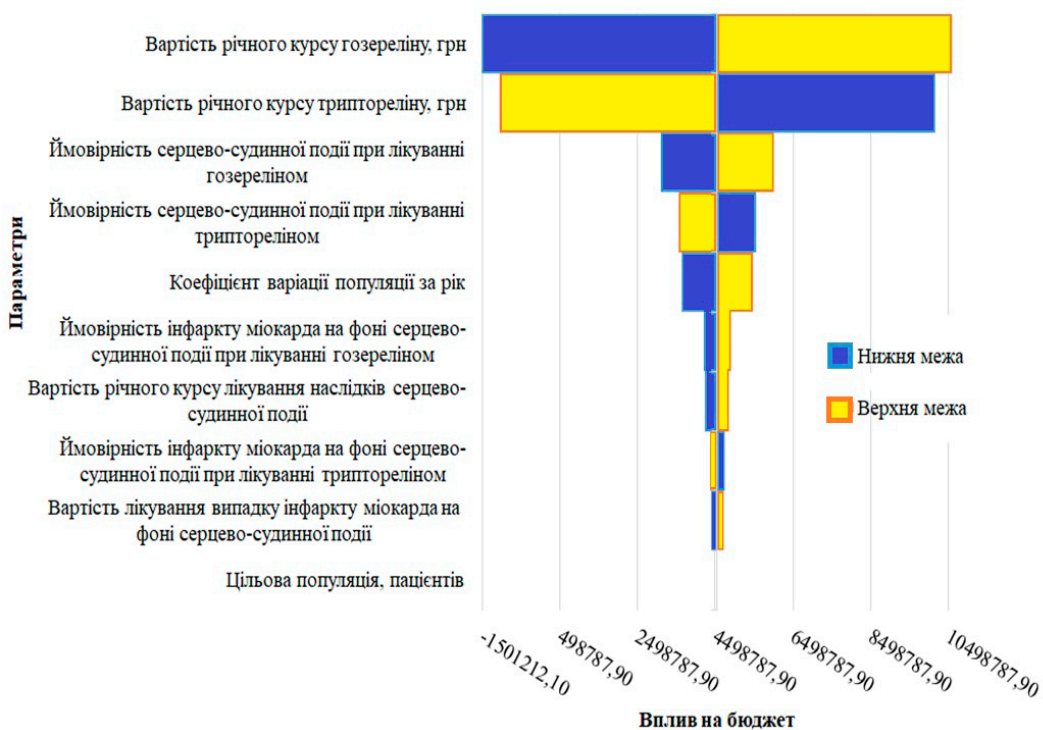


Рис. 4. Аналіз чутливості різниці витрат у разі впровадження нового сценарію (поступового переведення частини пацієнтів на трипторелін)

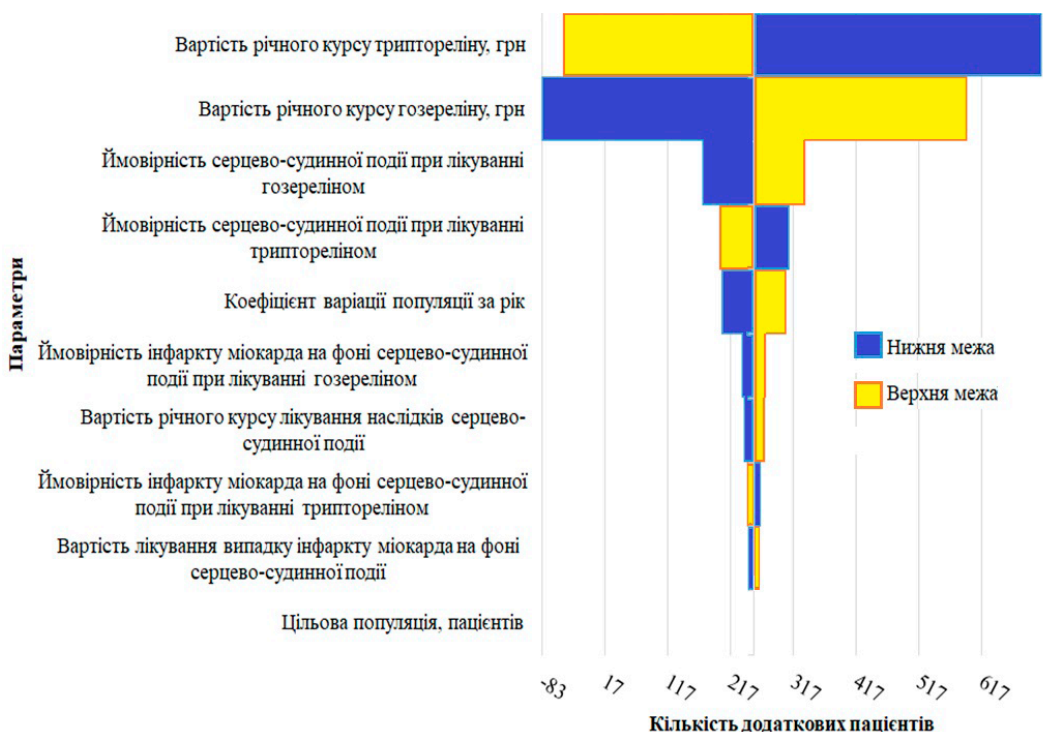


Рис. 5. Аналіз чутливості кількості додаткових пацієнтів у разі впровадження нового сценарію (поступового переведення частини пацієнтів на трипторелін)

Показано, що як економія витрат, так і кількість додатково пролікованих пацієнтів виявилися найбільш чутливими до зміни вартості місячного курсу гозереліну та триптореліну, а також до ймовірності серцево-судинної події на фоні лікування.

Висновок

РПЗ залишається актуальною медичною проблемою у світі та в Україні. Гормональна терапія зі застосуванням аналогів гонадотропін-рилізінг гормону широко застосовується в терапії РПЗ вже понад 15 років і стала одним з основних методів лікування пацієнтів із РПЗ. Здійснено фармакоекономічний аналіз застосування триптореліну порівняно з гозереліном для лікування пацієнтів із РПЗ в Україні. В основу дослідження було покладено модель дерева рішень, результати якого у модельній когорті з 1 000 пацієнтів показали, що у разі застосування триптореліну спостерігається економія коштів у 2 887,69 грн. на одного пацієнта на рік. Окрім того, це дасть змогу пролікувати триптореліном 137 додаткових пацієнтів на кожну тисячу пацієнтів. Результати аналізу чутливості показали, що при порівнянні триптореліну та гозереліну різниця витрат та можлива кількість додатково пролікованих пацієнтів виявилися найбільш чутливими до зміни вартості річного курсу лікування досліджуваними лікарськими засобами. У результаті моделювання впливу на бюджет було встановлено, що економія коштів при закупівлі триптореліну у дозуванні 22,5 мг за кошти державного та місцевого бюджетів сягатиме в середньому 4,6 млн. грн. за кожен рік протягом п'яти років його впровадження. Проведення аналізу чутливості до варіації параметрів моделювання показало, що навіть у межах такої невизначеності очікуваний вплив на бюджет буде позитивним. Економія витрат спостерігалася для понад 70% комбінацій вхідних параметрів, а отже є стійкою до їх варіації.

Конфлікт інтересів

Автори заявили про такі потенційні конфлікти інтересів щодо дослідження, авторства та/або публікації цієї статті: С. О. Соловйов та Е. О. Стаховський є науковими консультантами, а М. В. Лелека – менеджер із доступу до ринку ТОВ «Іпсен Юкрейн Сервісіз».

Інформація про фінансування

Статтю підготовлено та видано за підтримки ТОВ «Іпсен Юкрейн Сервісіз».

Список використаної літератури

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer // World journal of oncology. – 2019. – V. 10, N 2. – 63 p. <https://doi.org/10.14740/wjon1191>
2. Рак в Україні, 1999–2019. Бюлетень національного канцер-реєстру України. – 2019. – № 8. – С. 49–50.
3. Kobilnyk Y., Mytsyk Y., Borzhievsky A. et al. Dynamics of prostate cancer rate and mortality in Ukraine: current state of affairs // Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. – 2020. – V. 62, N 2. – P. 79–86. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.02.06>
4. Crawford E. D., Heidenreich A., Lawrentschuk N. et al. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations // Prostate cancer and prostatic diseases. – 2019. – V. 22, N 1. – P. 24–38. <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0079-0>
5. Shim M., Bang W. J., Oh C. Y. et al. Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide // Investigative and clinical urology. – 2019. – V. 60, N 4. – P. 244–250. <https://doi.org/10.4111/icu.2019.60.4.244>
6. Інформація про централізовані закупівлі. Державне підприємство «Медичні закупівлі України». – Режим доступу: https://medzakupivli.com/uk/supply-inn?rep_logistics_mnn__type_id_raw=327&limitsta rt171=0&resetfilters=1&fabrik_insessionfilters=0
7. Гозерелін альвоген. Інструкція для медичного застосування. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlzl?opendocument&stype=AB4E85EA25711C09C2258647004B344B>

8. Zhao Y., Sun H., Zheng J. et al. Identification of predictors based on drug targets highlights accurate treatment of goserelin breast and prostate cancer // *Cell&Biosci.* – 2021. – V. 11, N 1. – P. 1–27. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00517-w>
9. Kozikowski M., Dobruch J. Triptorelin androgen deprivation therapy of advanced prostate cancer // *OncoRev.* – 2019. – V. 9, N 4. – P. 73–87. <https://doi.org/10.24292/01.OR.219101019>
10. Диферелін®. Інструкція для медичного застосування. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlzl1?opendocument&stype=09E161441278D0FFC2258641004492FA>
11. Seidenfeld J., Samson D. J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // *Annals of Internal Medicine.* – 2000. – V. 132, N 7. – P. 566–577. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00009>
12. Bahl A., Challapalli A., Masson S. et al. A randomized controlled trial to determine the effect of triptorelin on reduction of prostate volume pre-radiotherapy compared with standard therapy (goserelin) // *J. Clinical Oncol.* – 2016. – V. 34, N 2. – P. 1–30. https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.2_suppl.30
13. Cornford P., Jefferson K., Cole O. et al. Effects of Initiating or Switching to a Six-Monthly Triptorelin Formulation on Prostate Cancer Patient-Healthcare Interactions and Hospital Resource Use: a Real-World, Retrospective, Non-Interventional Study // *Oncol Ther.* – 2018. – V. 6, N 2. – P. 173–187. <https://doi.org/10.1007/s40487-018-0087-1>
14. Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби. – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/6/32064-reestr_lz_280721.pdf
15. Немченко А. С., Косьяченко К. Л. Фармакоекономічна оцінка застосування агоністів гонадотропін-рилізінг гормону у терапії раку простати // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2013. – № 6. – С. 43–48.
16. Результати фармакоекономічного аналізу застосування нової 6-місячної форми триптореліну в лікуванні хворих на РПЗ в Україні. – Режим доступу: <https://health-ua.com/article/69108-rezultati-farmakoeconomchnogo-analizu-zastosuvannya-novo-6msyachno-formi-tri>
17. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Науково-методичне обґрунтування та використання методології «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів у системі оцінки медичних технологій в Україні // *Фармац. журн.* – 2019. – № 4. – С. 32–40. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.04>
18. Davey P., Kirby M. G. Cardiovascular risk profiles of GnRH agonists and antagonists: real-world analysis from UK general practice // *World J. Urology.* – 2021. – V. 39, N 2. – P. 307–315. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03433-3>
19. Настанова. Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів. – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/viewe-pdf-file/?url=https://www.dec.gov.ua/?ZG93bmxvYWQ=d3AtY29udGVudC91cGxvYWRzLzlwMjEvb210L0F0dG10dWRlX3YxLnBkZg==>
20. Постанова КМУ № 133 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у II–IV кварталах 2021 року». – Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/133-2021-%D0%BF#Texthttps://moz.gov.ua/uploads/6/31271-reestr_lz_100621.pdf
21. Національний канцер-реєстр України. – Режим доступу: <http://www.ncru.inf.ua>
22. Чисельність наявного населення України на 1 січня 2020 року. Статистичний збірник. – Режим доступу: http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2020/zb/05/zb_chuselnist%202019.pdf
23. Mauskopf J. A., Sullivan S. D., Annemans L. et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices – budget impact analysis // *Value in Health.* – 2007. – V. 10, N 5. – P. 336–347. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x>

References

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer // *World journal of oncology.* – 2019. – V. 10, N 2. – 63 p. <https://doi.org/10.14740/wjon1191>
2. Rak v Ukraini, 1999–2019. Biuletен natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy. – 2019. – № 8. – С. 49–50.
3. Kobilnyk Y., Mytsyk Y., Borzhievsky A. et al. Dynamics of prostate cancer rate and mortality in Ukraine: current state of affairs // *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society.* – 2020. – V. 62, N 2. – P. 79–86. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.02.06>
4. Crawford E. D., Heidenreich A., Lawrentschuk N. et al. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations // *Prostate cancer and prostatic diseases.* – 2019. – V. 22, N 1. – P. 24–38. <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0079-0>
5. Shim M., Bang W. J., Oh C. Y. et al. Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide // *Investigative and clinical urology.* – 2019. – V. 60, N 4. – P. 244–250. <https://doi.org/10.4111/icu.2019.60.4.244>
6. Informatsiia pro tsentralizovani zakupivli. Derzhavne pidpriemstvo «Medychni zakupivli Ukrainy». – Rezhym dostupu: https://medzakupivli.com/uk/supply-inn?rep_logistics_mnn__type_id_raw=327&limitstart171=0&resetfilters=1&fabrik_incessionfilters=0
7. Hozerelin alvohen. Instruksiiia dlia medychnoho zastosuvannia. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlzl1?opendocument&stype=AB4E85EA25711C09C2258647004B344B>
8. Zhao Y., Sun H., Zheng J. et al. Identification of predictors based on drug targets highlights accurate treatment of goserelin breast and prostate cancer // *Cell&Biosci.* – 2021. – V. 11, N 1. – P. 1–27. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00517-w>

9. Kozikowski M., Dobruch J. Triptorelin androgen deprivation therapy of advanced prostate cancer // *Oncol Rev.* – 2019. – V. 9, N 4. – P. 73–87. <https://doi.org/10.24292/01.OR.219101019>
10. Dyferelin®. Інструкція для медичного застосування. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlzl?opendocument&stype=09E161441278D0FFC2258641004492FA>
11. Seidenfeld J., Samson D. J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // *Annals of Internal Medicine.* – 2000. – V. 132, N 7. – P. 566–577. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00009>
12. Bahl A., Challapalli A., Masson S. et al. A randomized controlled trial to determine the effect of triptorelin on reduction of prostate volume pre-radiotherapy compared with standard therapy (goserelin) // *J. Clinical Oncol.* – 2016. – V. 34, N 2. – P. 1–30. https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.2_suppl.30
13. Cornford P., Jefferson K., Cole O. et al. Effects of Initiating or Switching to a Six-Monthly Triptorelin Formulation on Prostate Cancer Patient-Healthcare Interactions and Hospital Resource Use: a Real-World, Retrospective, Non-Interventional Study // *Oncol Ther.* – 2018. – V. 6, N 2. – P. 173–187. <https://doi.org/10.1007/s40487-018-0087-1>
14. Реєстр оптово-відпускних тсин на лікарські засоби. – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/6/32064-reestr_lz_280721.pdf
15. Nemchenko A. S., Kosiachenko K. L. Фармакоекономічна оцінка застосування агоністів гонадотропін-рилізуючих гормонів у терапії раку простати // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2013. – № 6. – С. 43–48.
16. Результати фармакоекономічного аналізу застосування нової 6-місячної форми триптореліну в лікуванні хворих на РПЗ в Україні. – Режим доступу: <https://health-ua.com/article/69108-rezultati-farmakoekonomichnogo-analizu-zastosuvannya-novo-6msyachno-formi-tri>
17. Zaliska O. M., Stasiv Kh.-O. Ya. Naukovo-metodychne obgruntuvannya ta vykorystannya metodolohii «Uhody kerovanoho dostupu» для інноваційних лікарських засобів у системі оцінки медичних технологій в Україні // *Фармат. журн.* – 2019. – № 4. – С. 32–40. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.04>
18. Davey P., Kirby M. G. Cardiovascular risk profiles of GnRH agonists and antagonists: real-world analysis from UK general practice // *World J. Urology.* – 2021. – V. 39, N 2. – P. 307–315. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03433-3>
19. Nastanova. Derzhavna otsinka medychnykh tekhnolohii dlia likarskykh zasobiv. – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/viewe-pdf-file/?url=https://www.dec.gov.ua/?ZG93bmXvYWQ=d3AtY29udGVudC91cGxvYWRzLzlwMjE0L0F0dG10dWRlX3YxLnBkZg==>
20. Постанова КМУ № 133 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у II–IV кварталі 2021 року». – Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/133-2021-%D0%BF#Texthttps://moz.gov.ua/uploads/6/31271-reestr_lz_100621.pdf
21. Національні кантсер-реєстри України. – Режим доступу: <http://www.ncru.inf.ua>
22. Чисельність наявного населення України на 1 січня 2020 року. Статистичний збірник. – Режим доступу: http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2020/zb/05/zb_chuselnist%202019.pdf
23. Mauskopf J. A., Sullivan S. D., Annemans L. et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices – budget impact analysis // *Value in Health.* – 2007. – V. 10, N 5. – P. 336–347. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x>

Надійшла до редакції 5 листопада 2022 р.
Прийнято до друку 20 грудня 2022 р.

С. О. Соловій^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),
Е. О. Стаховський³ (<https://orcid.org/0000-0001-5677-8768>),
М. В. Лелека⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-7364-6514>),
Ф. В. Гладких⁵ (<https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>)

¹ Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ

² Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ

³ Національний інститут раку, м. Київ

⁴ Товариство з обмеженою відповідальністю «Інсен Юкрейн Сервісіс», м. Київ

⁵ ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків

АНАЛІЗ МІНІМІЗАЦІЇ ВИТРАТ ТА ВПЛИВУ НА БЮДЖЕТ ЗА ЗАСТОСУВАННЯ НОВОЇ 6-МІСЯЧНОЇ ФОРМИ ТРИПТОРЕЛІНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В УКРАЇНІ
Ключові слова: трипторелін, гозерелін, рак передміхурової залози, аналіз мінімізації витрат, аналіз впливу на бюджет, моделювання

А Н О Т А Ц І Я

Рак передміхурової залози є однією з найбільших медичних проблем, з якими стикається чоловіче населення в різних країнах світу. Рак передміхурової залози є гормонозалежною пухлиною, зростання та проліферація як нормальних, так і пухлинних клітин значно залежать від рівня андрогенів. Аналоги гонадотропін-рилізуючого гормону широко застосовують в терапії раку передміхурової залози вже понад 15 років. В Україні сьогодні найбільшу частину ринку серед аналогів гонадотропін-рилізуючого гормону

для лікування раку передміхурової залози займають різні лікарські форми гозереліну з інтервалами введення в 1 та 3 місяці (1 М, 3 М відповідно). Альтернативою гозереліну можуть бути лікарські форми триптореліну з інтервалами введення в 1 та 3 та 6 місяців (1 М та 3 М, та 6 М відповідно) – інший добре досліджений і широко застосований аналог гонадотропін-релізінг гормону, що використовують для медикаментозної кастрації у разі раку передміхурової залози. З огляду на це, актуальним є проведення порівняльного аналізу застосування триптореліну та гозереліну.

Метою роботи було проведення аналізу мінімізації витрат та впливу на бюджет за застосування гормональної терапії раку передміхурової залози в українських пацієнтів із використанням триптореліну 6 М та гозереліну 3 М.

За основу дослідження було прийнято вартість лікування одного пацієнта протягом одного року за умови еквівалентної ефективності та безпеки гозереліну та триптореліну, проведено фармакоеконічний аналіз за методом «мінімізація витрат». Для розрахунку очікуваних прямих витрат у разі застосування гозереліну та триптореліну було використано фармакоеконічну модель дерева альтернатив, за якою витрати розраховують з урахуванням ймовірностей та витрат на побічні реакції.

Результати фармакоеконічного моделювання показали, що за застосування триптореліну у модельній когорті з 1 000 пацієнтів спостерігається економія коштів у 2 887,69 грн. на одного пацієнта на рік. Окрім того, це дасть змогу пролікувати триптореліном 137 додаткових пацієнтів на кожну тисячу пацієнтів. У результаті моделювання впливу на бюджет було встановлено, що економія коштів при закупівлі триптореліну сягатиме в середньому 4,6 млн. грн. за кожен рік протягом п'яти років його впровадження.

Гормональна терапія зі застосуванням аналогів гонадотропін-релізінг гормону є одним з основних методів лікування пацієнтів із раком передміхурової залози. Здійснено фармакоеконічний аналіз застосування триптореліну порівняно з гозереліном для лікування пацієнтів із раком передміхурової залози в Україні. Результати фармакоеконічного моделювання показали, що у разі застосування триптореліну очікується значна економія коштів, це дасть змогу пролікувати додаткових пацієнтів, які потребують гормональної терапії.

S. O. Soloviov ^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),
E. O. Stakhovsky ³ (<https://orcid.org/0000-0001-5677-8768>),
M. V. Leleka ⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-7364-6514>),
F. V. Hladkykh ⁵ (<https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>)

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

² National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv

³ National Cancer Institute, Kyiv

⁴ «Ipsen Ukraine Services» limited liability company, Kyiv

⁵ SO «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

COST MINIMIZATION AND BUDGET IMPACT ANALYSIS OF THE USE OF A NEW 6-MONTH FORM OF TRIPTORELIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER IN UKRAINE

Key words: triptorelin, goserelin, prostate cancer, cost minimization analysis, budget impact analysis, modeling
A B S T R A C T

Prostate cancer is one of the most serious health problems encountered by the manhood of different countries of the world. Prostate cancer is a hormone-dependent tumor – growth and proliferation of both normal and cancer cells significantly depend on level of androgens. The analogues of gonadotropin-releasing hormone have been widely applied in prostate cancer therapy for more than 15 years. In Ukraine goserelin (1 month, 1 M; 3 months, 3 M) currently occupies the major part of market among the analogues of gonadotropin-releasing hormone. The alternative to goserelin is triptorelin (1 month, 1 M; 1 months, 3 M; 6 months, 6 M) – another well-studied and widely applied analogue of gonadotropin-releasing hormone, which is used for medical castration in cases of prostate cancer. Taking this into consideration, conducting the analysis of triptorelin and goserelin application is relevant.

The purpose of the work was to conduct cost minimization and budget impact analysis using triptorelin 6 M and goserelin 3 M in hormonal therapy of prostate cancer in Ukrainian patients.

The research was based on treatment cost of one patient during one year under condition of equivalent efficacy and safety of goserelin and triptorelin. The pharmacoeconomic analysis was conducted according to the «cost minimization» method. For calculation of direct costs when applying goserelin and triptorelin a pharmacoeconomic decision tree model was used, according to which the costs are computed with an allowance for possibilities and expenditures on side effects.

The results of pharmacoeconomic modeling showed a tendency for a yearly cost cut in the amount of 2 887.69 UAH per patient when using triptorelin in model cohort which consisted of 1 000 patients. Besides, it allows 137 additional patients per thousand of them to be treated with triptorelin. As the result of modeling the influence on budget it was estimated that the amount of cost saving on buying triptorelin would average at 4,6 million UAH per every year for five years of its implementation.

Hormone therapy with application of the analogues of gonadotropin-releasing hormone is one of the major treatment methods of patients with prostate cancer. A pharmacoeconomic analysis of triptorelin application in comparison with goserelin for treating patients with prostate cancer in Ukraine was conducted. The results of pharmacoeconomic modeling showed that a significant cost cut is expected when using triptorelin. It will allow additional patients, who need hormone therapy, to be treated.

Електронна адреса для лікування з авторами: soloviov.nmape@gmail.com
(Соловійов С. О.)