

Рекомендована д.ф.н., професором А.С.Немченко

УДК 614.274:616-006.4-085.277.3].001.36

## АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ЛІМФОЇДНОЇ ТА КРОВОТВОРНОЇ ТКАНИНИ В УКРАЇНІ

О.А.Мендрик

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Представлено аналіз асортименту лікарських засобів для лікування злоякісних новоутворень лімфоїдної та кровотворної тканини в Україні. Проаналізовано сегмент ринку та його наявність у Державному формулярі.**

### Постановка проблеми

Злоякісні новоутворення лімфоїдної та кровотворної тканини (за МКХ-10 С81-С96) є поширеними серед нозологічних форм онкологічних захворювань дорослого населення. Частка хронічних лімфопроліферативних захворювань, до яких належать хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ), множинна міелома (ММ) та неходжкінські злоякісні лімфоми (НХЛ) низького ступеня злоякісності згідно з сучасними класифікаціями, у розвинутих країнах Європи сягає 30-35% [3]. За даними бюлетеня Національного канцер-реєстра України №11 (2010) показник загальної кількості випадків захворюваності у 2008 р. становив: для пацієнтів з діагнозом лейкемія — 7,8 на 100 000 населення, хвороба Ходжкіна — 2,5 на 100 000 населення, НХЛ — 4,5 на 100 000 населення, ММ — 1,6 на 100 000 населення [8]. У країнах, де забезпечується рання діагностика та ефективно лікування пацієнтів, показники виживання пацієнтів суттєво відрізняються в бік позитивної динаміки [30]. Вивчення фармацевтичного ринку є необхідним для покращення якості фармацевтичного забезпечення та сприяння використанню доказової терапії в лікуванні хворих.

### Аналіз останніх досліджень і публікацій

Аналіз літературних джерел показав, що найбільш поширеними лімфопроліферативними захворюваннями у дорослих пацієнтів є гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ), ММ, ХЛЛ, та НГЛ. Аналіз клінічної ефективності препаратів лікування ГМЛ та супровідної терапії наводиться в англійських [13, 18, 20, 23] та вітчизняних публікаціях [1, 10]. Ефективність лікування ММ комбінованими схемами стандартної хіміотерапії з іншим лікарським засобом (талідомідом, бортезомібом) було підтверджено в ряді клінічних досліджень [12, 16, 17,

22, 24, 25, 27, 28, 32] та узагальнено у вітчизняних оглядах [4, 9]. Е. Kimby [21] систематизовано докази ефективності застосування різних схем хіміотерапії у лікуванні ХЛЛ, а огляд сучасної терапії ХЛЛ проведено І.А.Крячок [2]. Узагальнений огляд застосування хіміотерапії в лікуванні фолікулярних лімфом (найбільш поширена форма НХЛ з млявим перебігом [11]) проведено L.Brandt (2001) [14]. Застосування ритуксимабу в лікуванні НХЛ та ХЛЛ у комбінації з різними терапевтичними режимами підсумовано у систематичних оглядах [15, 19, 26, 29, 31]. В Україні стосовно фармацевтичного забезпечення лікарськими засобами в онкології було розглянуто забезпечення хворих на рак молочної залози [5]. Аналіз формулярного керівництва лікарських препаратів групи “Онкологія” було проведено Г.Л.Панфіловою [6]. Огляд лікарських препаратів виробника “Ленс-Фарм” та аналіз їх цін було проведено І.О.Понаморьовим І.О. [7].

### Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми

Незважаючи на існуючі публікації клінічної ефективності схем терапії та медичної допомоги хворим у вітчизняних лікарняних закладах, дослідження фармацевтичної складової для лікування лімфопроліферативних захворювань не проводилось. Аналіз ринку лікарських засобів лікування лімфопроліферативних захворювань є важливим для оптимізації функціонування сегменту фармацевтичного ринку та забезпечення лікарськими засобами.

### Формулювання цілей статті

Метою даної роботи був аналіз теоретичного асортименту лікарських засобів в Україні для лікування злоякісних новоутворень лімфоїдної та кровотворної тканини. Завдання дослідження: 1) вивчення структури вітчизняного ринку лікарських препаратів лікування злоякісних новоутворень лімфоїдної та кровотворної тканини; 2) аналіз включення лікарських засобів лікування злоякісних новоутворень лімфоїдної та кровотворної тканини до Державного формуляра.

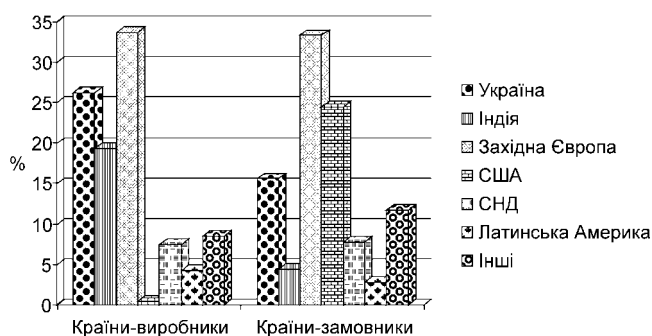


Рис. Розподіл сегменту ринку за країнами-виробниками та країнами-заявниками.

### Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були: Інструкції для медичного застосування, Довідник лікарських засобів України (2010), інтернет-версія Державного реєстру лікарських засобів України (з 02.11.10 по 28.11.10), другий випуск Державного формуляра.

З інструкцій для медичного застосування лікарських препаратів групи L01-04 за АТС класифікацією наступну інформацію було визначено наступним чином: генерична та торгова назва, код АТС, виробник, країна виробника та країна замовника, форма лікарського засобу, наявність в інструкції показань до застосування при лікуванні гострого мієлоїдного та лімфоцитарного лейкозів, хронічних мієлоїдних та лімфоцитарних лейкозів, хвороби Ходжкіна, НХЛ, ММ. Ми брали до уваги при аналізі показань до застосування лікарських засобів: "лейкози" — лікування як гострих, так і хронічних форм; "хронічні лейкози" — лікування як лімфоцитарних, так і мієлоцитарних форм; "лімфоми" — лікування як НХЛ, так і хвороби Ходжкіна. Всі зареєстровані лікарські препарати, інструкції до медичного застосування яких містили показання до застосування при лікуванні захворювань лімфоїдної та кровотворної тканини, були перевірені на включення до другого випуску Державного формуляра.

За необхідності визначення статистично значимої різниці у частоті розподілу (країни виробництва ЛЗ, лікарських препаратів inbulk та лікарських препаратів, що не ввійшли до складу Державного формуляра; інструкції до медичного призначення, що мають показання до лікування гострих та хронічних форм лімфопроліферативних захворювань) було застосовано двопараметричний Z-тест. Z-тест використовується для перевірки нульової гіпотези щодо відсутності відмінностей у частотах груп порівняння. Статистичний критерій з відображає нормальний розподіл даних. Якщо емпірично розраховане значення з перевищує критичне значення з критерію, що визначає межу інтервалу прийняття нульової гіпотези (1.96), вважається, що розподіл даних відрізняється від нормального, а отже нульова гіпотеза замінюється на альтернативну (статистично значима відмінність

між групами порівняння). Рівень достовірності 95% є найбільш поширеним при проведенні статистичних тестів у фармації. Він означає, що можливість похибки неприйняття вірної нульової гіпотези складає 5%.

### Результати та їх обговорення

Аналіз ринку препаратів лікування онкологічних захворювань (L01-04 АТС класифікацією) показав, що на період дослідження з групи L01-L04 зареєстровано 107 лікарських засобів за міжнародною непатентованою назвою (434 торгові назви). Показання до лікування лімфопроліферативних захворювань мали інструкції до медичного застосування 37 лікарських препаратів (187 торгових назв, 249 разом з препаратами inbulk). Статистично значима різниця існує між кількістю інструкцій до медичного призначення, що мають показання до лікування гострих (ГЛЛ та ГМЛ) та хронічних форм лімфопроліферативних захворювань (ХЛЛ, ХМЛ, ММ) ( $z > 1.96$ ). Частка ін'єкційних форм (порошок, розчин або суспензія для ін'єкцій) лікарських препаратів для лікування лімфопроліферативних захворювань була більшою у порівнянні з усіма препаратами групи L01-L04 та становила 77,5% (65,3% для всіх препаратів L01-L04), для таблеток — 12,3%, для капсул — 9,6%.

Аналіз сегменту ринку за виробниками показав, що 33,7% виробляється в країнах Західної Європи, 26,2% — в Україні, 19,3% — в Індії, 7,5% — у країнах СНД. Серед країн-заявників провідну позицію займають Європейські країни (33,3%), а також США (24,4%) та Україна (15,6%). Індія виступає заявником лише у 4,4% випадків (рис.). Різниця між даними у країнах виробництва та заявниками свідчить, що частина юридичних осіб, відповідальних за ефективність, якість, безпеку лікарського засобу (замовники), розташованих у США та деяких інших країнах Європи, надає перевагу здійсненню хоча б одного з етапів виробничого процесу (наприклад, пакування) в країнах з економікою, що розвивається (Індія, Україна). 59 субстанцій inbulk зареєстровано на вітчизняному ринку, більше половини з яких (30) вироблено в Індії. Різниця між часткою препаратів inbulk, вироблених в Індії та інших країнах, є статистично значимою за z-тестом ( $z = 3,695$ ). Більше 18% всіх зареєстрованих препаратів цього сегменту проходять пакування in bulk інших фірм-виробників (ТОВ ФК "Здоров'я" проводить пакування лікарських засобів, вироблених "Напрод Лайф Саїнсис Пвт. Лтд", Індія).

Крім ТОВ ФК "Здоров'я" (9,1%) та фірми "Напрод Лайф Саїнсис Пвт. Лтд." (6,4%), найбільша кількість зареєстрованих препаратів для лікування лімфопроліферативних захворювань припадає на компанії "Ленс-Фарм" (Росія) (5,3%) та "ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х." (Австрія) (4,8%). Частка антинеопластичних речовин (L01) та імунно-

стимуляторів (L03) серед лікарських засобів для лікування лімфопрліферативних захворювань складає 90,9% та 6,4% відповідно. Основну питому вагу антинеопластичних речовин становлять антрацикліни (L01DB) (21,9%), аналоги азотистого іприту (L01AA) (15,0%), аналоги пурину (L01BB) (9,6%) та інші антинеопластичні агенти (L01XX — 10,2%). З імуностимуляторів, що мають показання до лікування лімфопрліферативних захворювань, більше всього на ринку зареєстровано колонієстимулюючих факторів (L03AA) (2,7%) та інтерферонів (L03AB) (3,7%).

Структурний аналіз сегменту ринку показав, що найбільшу кількість зареєстрованих генериків мають доксорубіцин (13), іфосфамід (13), флударабін (13), епірубіцин (11), етопозид (11), цисплатин (9), метотрексат (9), циклофосфамід (7), в той час як алемтузумаб, еверолімус, екземестан, нілотиніб, пегаспаргаза представлені на вітчизняному ринку тільки однією торговою назвою. З лікарських засобів, рекомендованих стандартами до застосування в комбінованих схемах терапії, талідомід та ритуксимаб представлені на ринку лікарськими препаратами виробників — компанії “Хоффман ля Рош” (Швейцарія) та “LIPOMED AG” (Швейцарія), в той час як бортезоміб зареєстровано як оригінальний (“Велкейд, Янссен Фармацевтика”), так і як генеричний препарат (“Бортенат, Натко Фарма Лімітед”, Індія).

До лікарських засобів, які застосовуються в лікуванні лімфопрліферативних захворювань, але не відносяться до АТС групи L01-04, належать кортикостероїди системного застосування (H02AB): преднізолон, метилпреднізолон та дексаметазон, кожен з яких представлено на ринку ін'єкційними та таблетованими формами вітчизняного та іноземного виробництва.

З переліку зареєстрованих на ринку препаратів, що використовуються для лікування злоякісних новоутворень лімфоїдної та кровотворної тканини, 84,1% включено до другого випуску Державного формуляра. Аналіз показав статистично значиму залежність між включенням у формуляр та країною виробництва. Серед лікарських засобів, які не ввійшли до формуляра, 23% було вироблено в Україні та 65% в країнах СНД у порівнянні з 9% лікарських препаратів, вироблених в інших країнах ( $z=2,068$ ,  $p<0,05$ ). Частка препаратів виробника-лідера ринку ТОВ ФК “Здоров'я” серед лікарських засобів, що ввійшли до складу Державного формуляра, становить 6,6%. За визначенням Державного формуляра з другого випуску було вилучено ЛЗ, не зареєстровані в Україні станом на 01.09.09 р., а також ті, які поступаються своєю ефективністю серед наявних. Такі ЛЗ виробництва ТОВ ФК “Здоров'я” як Клокеран-здоров'я,

Цел-здоров'я, Іфосфамід-здоров'я та Алфалан-здоров'я були внесені до Державного реєстру ЛЗ України згідно з Наказом МОЗ №239 від 09 квітня 2009 р., але не були включені до другого випуску Державного формуляра (містить інформацію про лікарські засоби, зареєстровані в Україні станом на 01.09.09).

#### ВИСНОВКИ

Результати дослідження показали загальну відповідність сегменту фармацевтичного ринку клінічним потребам у профільних лікарських препаратах.

1. Асортимент для лікування злоякісних новоутворень лімфоїдної та кровотворної тканини включає рослинні алкалоїди та інші природні продукти (вінкристин, етопозид), алкілюючі агенти (циклофосфамід, ломустин, хлорамбуцил), антрацикліни та інші цитотоксичні антибіотики (L01DB доксорубіцин, даунорубіцин, мітоксантрон), пуринові та піримідинові антиметаболіти (флударабін, цитарабін), моноклональні антитіла (ретуксимаб, алемтузумаб), інші антинеопластичні агенти та імуносупресанти (бортезоміб, талідомід, метотрексат). Антрацикліни (L01DB) та аналоги азотистого іприту (L01AA) складають основну частку антинеопластичних речовин (36,9% від зареєстрованих в Україні лікарських препаратів групи АТС L01-04).

2. Найбільша кількість зареєстрованих препаратів для лікування лімфопрліферативних захворювань припадає на компанії ТОВ ФК “Здоров'я” (9,1%), “Напрод Лайф Саїнсис Пвт. Лтд.” (6,4%), “Ленс-Фарм” (Росія) (5,3%). Хоча в країнах Західної Європи виробляється 33,7% лікарських засобів, до Державного формуляра були переважно включені лікарські препарати іноземного виробництва (Західна Європа, США, Канада). Статистично більша частка генериків, вироблених в Україні та країнах СНД, не ввійшла до складу Державного формуляра (в тому числі препарати одного з вітчизняних лідерів ринку — ТОВ ФК “Здоров'я”). Як і у попередньому випуску формулярного керівництва, є необхідність надання аргументації щодо доказів клінічної та економічної ефективності препаратів, що входять до Державного формуляра, із зазначенням рівня доказовості даних (це узгоджується з результатами дослідження Г.Л.Панфілової [6]).

3. Фармацевтичне забезпечення лікарськими засобами для лікування хронічних лімфопрліферативних захворювань є особливо актуальним через значну поширеність захворювань, тривалість хвороби, меншу забезпеченість ринку у порівнянні з асортиментом для терапії гострих форм та великою часткою ін'єкційних форм, що актуалізує важливість взаємодії медичної та фармацевтичної складової у наданні допомоги пацієнту.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бебешко В.Г., Клименко С.В. // *Онкол.* — 2002. — Т. 4, №3. — С. 217-224.
2. Крячок И.А., Бебешко В.Г. // *Укр. мед. часопис.* — 2003. — №4. — С. 5-20.
3. Крячок И.А. *Оптимізація шляхів діагностики та лікування хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання низького ступеня злоякісності: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* — К., 2006. — 39 с.
4. Крячок И.А. // *Укр. мед. часопис.* — 2010. — Т. 2, №76. — С. 91-97.
5. Немченко А.С., Подгайна М.В. // *Вісник фармації.* — 2009. — №2 (57). — С. 50-53.
6. Панфілова Г.Л. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* — 2009. — Т. 3, №1. — С. 58-63.
7. Пономарьов І.О. // *Онкол.* — 2001. — Т. 3, №2-3. — С. 237-239.
8. *Рак в Україні, 2008-2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстра України №11 / Гол. ред. І.Б.Щепотін.* — К.: Національний інститут раку, 2010. — 111 с.
9. Серафим Н.Я., Лукавецький Л.М., Цяпка О.М. та ін. // *Онкол.* — 2007. — Т. 7, №2. — С. 159-163.
10. Третьяк Н.Н., Горяїнова Н.В., Басова О.В. та ін. // *Онкол.* — 2007. — Т. 9, №3. — С. 274-277.
11. Armitage J.O., Weisenburger D.D. // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — №16. — P. 2780-2795.
12. Barlogie B., Tricot G. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354, №10. — P. 1021-1030.
13. Beksac M., Ali R., Ozcelik T. et al. // *Leuk. Res.* — 2011. — Vol. 35, №3. — P. 340-345.
14. Brandt L., Kimby E., Nygren P., Glimelius B. // *Acta Oncol.* — 2001. — Vol. 40, №2-3. — P. 213-223.
15. Collins-Burow B., Santos E.S. // *Expert Rev. Anticancer Ther.* — 2007. — Vol. 7, №3. — P. 257-273.
16. Facon T., Mary J.Y. // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370, №9594. — P. 1209-1218.
17. Hulin C., Facon T. // *Blood.* — 2007. — Vol. 110, №11. — Abstr. 75.
18. Kahl B.S., Bartlett N.L., Leonard J.P. et al. // *Cancer.* — 2010. — Vol. 116, №1. — P. 106-114.
19. Keating G.M. // *Drugs.* — 2010. — Vol. 70, №11. — P. 1445-1476.
20. Kimby E., Nygren P., Glimelius B. // *Acta Oncol.* — 2001. — Vol. 40, №2-3. — P. 231-252.
21. Kimby E., Brandt L., Nygren P., Glimelius B. // *Acta Oncol.* — 2001. — Vol. 40, №2-3. — P. 224-230.
22. Mateos M., Hernandez J. // *Haematol.* — 2008. — Vol. 3, №4. — P. 560-565.
23. Ohtake S., Miyawaki S., Fujita H. et al. // *Blood.* — 2011. — Vol. 117, №8. — P. 2358-2365.
24. Palumbo A., Brinchen S. // *Lancet.* — 2006. — Vol. 367, №9513. — P. 825-831.
25. Palumbo A., Schlag R., Khuageva N. // *Haematol.* — 2008. — №93. — P. 83.
26. Plosker G.L., Figgitt D.P. // *Drugs.* — 2003. — Vol. 63, №8. — P. 803-843.
27. Richardson P., Barlogie B. // *Cancer.* — 2006. — Vol. 106 (6). — P. 1316-1319.
28. Richardson P., Sonneveld P. // *Blood.* — 2007. — Vol. 110, №10. — P. 3557-3560.
29. Sharkey R.M., Press O.W., Goldenberg D.M. // *Blood.* — 2009. — Vol. 113, №17. — P. 3891-3895.
30. *Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1975-2005, Division of Cancer Control and Population Sciences.* — National Cancer Institute, 2008.
31. Ujjani C., Cheson B.D. // *Oncol. (Williston Park).* — 2010. — Vol. 24, №2. — P. 156-166.
32. Wang M., Giralt S. // *Hematol.* — 2007. — Vol. 12, №3. — P. 235-239.

---

УДК 614.274:616-006.4-085.277.3].001.36

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛИМФОИДНОЙ И КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ В УКРАИНЕ

О.А.Мендрик

Представлены результаты анализа ассортимента лекарственных средств для лечения злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной ткани в Украине. Проанализировано сегмент рынка и его наличие в Государственном формуляре.

---

UDC 614.274:616-006.4-085.277.3].001.36

THE ANALYSIS OF THE DRUG ASSORTMENT FOR TREATING MALIGNANCIES OF HEMATOLOGICAL AND LYMPHOID TISSUE IN UKRAINE

O.A.Mendryk

The results of analysis of drug assortment for treating malignancies of hematological and lymphoid tissue in Ukraine have been presented. The market segment and its availability in the State Formulary have been analyzed.