|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ISSN 1562-725X (Print) | CLINICAL PHARMACY. – 2019. – Vol. 23, No. 4 | ISSN 2518-1572 (Online) 45 |
| УДК 618.19-006.6-085 | https://doi.org/10.24959/cphj.19.1507 | |

***Н. В. Бездітко, О. В. Мужичук***\*

Національний фармацевтичний університет Харківський національний медичний університет\*

**Фармакоекономічний аналіз ефективності витрат при використанні трастузумабу в ад’ювантній терапії HER2+ раку молочної залози ранньої стадії**

Рак молочної залози (РМЗ) посідає перше місце серед всіх онкологічних захворювань у жінок і є однією з го-ловних причин жіночої смертності в усьому світі, в тому числі і в Україні. Найбільш поганим прогнозом ха-рактеризується HER2+ підтип РМЗ. Таргетний препарат трастузумаб сприяє суттєвому підвищенню 10-річної виживаності пацієнток з HER2+ РМЗ, але одночасно значно збільшує вартість лікування.

**Мета дослідження**.Оцінка фармакоекономічної доцільності ад’ювантної терапії ранньої стадіїHER2+РМЗтрастузумабом (препарат Герцептин®) з позиції української системи охорони здоров’я.

**Матеріали та методи.** Визначення результатів лікування і пов’язаних з ним витрат виконано на підставі ана-літичного моделювання за методом Маркова на ґрунті результатів рандомізованого багатоцентрового від-критого клінічного дослідження III фази HERA. Часовий горизонт моделі – 10 років. В якості альтернативи трастузумабу розглядалися стандартні схеми ад’ювантної терапії РМЗ, представлені у чинному Протоколі ме-дичної допомоги хворим на РМЗ. На ґрунті результатів моделювання за Марковим використані методи «витра-ти-ефективність» і «витрати-корисність». В якості критерію ефективності використовували роки збережено-го життя (LYG). В якості критерію корисності використовували показник QALY. Враховували вартість прямих медичних витрат, структура яких була визначена у відповідності до чинного Протоколу. Вартість ЛП визнача-лась згідно з реєстром МОЗУ станом на 7.08.2019 р. Вартість медичних послуг визначалася згідно з наявними прейскурантами. Також враховували вартість корекції побічних явищ хіміотерапії. Дисконтування визначено на рівні 3 % щорічно. Аналіз чутливості результатів проведено до зміни ціни на трастузумаб та лікарські пре-парати альтернативних схем ад’ювантної терапії.

**Результати.** Згідно з моделюванням середня очікувана тривалість життя пацієнток зHER2+РМЗ в групі трастузу-мабу становить 7,32 років у порівнянні з показником 6,43 років у групі стандартної ХТ, впродовж яких вони отримують відповідно 6,72 та 5,80 QALY. Ад’ювантна терапія трастузумабом забезпечує додатково 0,89 LYG та 0,92 QALY. Загальні витрати за період дослідження у групі трастузумабу склали в середньому 627115,5 грн на одну пацієнтку, в групі стандартної ХТ – 501939,6 грн. Інкрементальні коефіцієнти ICER (вартість 1 додат-кового року життя) та ICUR (вартість 1 додаткового року якісного життя) склали відповідно 140833,8 грн та 136088,8 грн.

**Висновки**.Таргетний препарат трастузумаб є лікарським засобом з доказаною ефективністю при використан-ні в якості ад’ювантної терапії HER2+ РМЗ в ранній стадії. Схема ад’ювантної терапії HER2 + РМЗ з використан-ням трастузумабу у порівнянні зі стандартною схемою ад’ювантної терапії HER2 + потребує більших витрат, в той же час дозволяє досягти кращих результатів – в перспективі 10 років забезпечує в середньому додатково 0,89 років життя та 0,92 QALY. Фармакоекономічний аналіз на грунті моделювання за методом Маркова та роз-рахунків методами «витрати-ефективність» та «витрати-корисність» дозволяє вважати використання трасту-зумабу (препарат Герцептин®) в якості ад’ювантної терапії HER2 + РМЗ в ранній стадії економічно доцільною медичною технологією в чинних умовах охорони здоров’я України.

***Ключові слова:*** фармакоекономіка;рак молочної залози; HER2-позитивний рак молочної залози;трастузумаб;герцептин

***N. V. Bezdetko, O. V. Muzhychuk\****

*National University of Pharmacy*

*Kharkіv National Medical University\**

**The pharmacoeconomic analysis of the cost efficiency of trastuzumab in the adjuvant therapy of HER2 + early breast cancer**

Breast cancer (BC) is the first among all oncological diseases in women and is one of the main causes of female mor-tality worldwide, including in Ukraine. The HER2 + subtype of breast cancer is characterized by the most unfavorable prognosis. The targeted drug trastuzumab significantly improves the 10-year survival rate of patients with HER2 + breast cancer, but at the same time significantly increases the cost of treatment.

**Aim.** To assess pharmacoeconomically the adjuvant therapy of the early stage of HER2 + breast cancer with trastu-zumab (Herceptin® medicine) from the perspective of the Ukrainian healthcare system.

**Materials and methods.** The method of analytical modeling by Markov was used. Modeling was carried out on thebasis of the results of a randomized, multicenter open clinical trial of phase III HERA. The time horizon of the model is 10 years. As an alternative to trastuzumab the standard adjuvant therapy regimens for breast cancer given in the cur-rent Protocol for the care of breast cancer patients were considered. According to the results of modeling by Markov the methods of “cost-effectiveness” and “cost-utility” were used. The efficiency criterion was the life years gained (LYG). The utility criterion was QALY. The cost of direct medical expenses was taken into account. The cost structure was

46 ISSN 2518-1572 (Online) КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ. – 2019. – Т. 23, № 4 ISSN 1562-725X (Print)



determined by the Protocol. The cost of drugs was determined by the Register of the Ministry of Health of Ukraine as of 08/07/2019. The cost of medical services was determined by price lists. The cost of correcting side effects of chemo-therapy was also taken into account. The discount was 3 % annually. The analysis of the sensitivity of the results was conducted to change the price of trastuzumab and the price of drugs of alternative adjuvant therapy regimens.

**Results.** According to the modeling the average life expectancy of patients with HER2 + breast cancer in the trastuzumabgroup was 7.32 years, in the standard chemotherapy group it was 6.43 years. In the trastuzumab group, patients re-ceived 6.72 QALYs, while in the standard chemotherapy group – 5.80. The adjuvant therapy with trastuzumab gave the patients an additional 0.89 LYG and 0.92 QALY. The costs of treatment during the study in the trastuzumab group aver-aged 627115.5 UAH per one patient, in the group of the standard chemotherapy it was 501939.6 UAH. The incremental ratios ICER (the cost of 1 additional year of life) and ICUR (the cost of 1 additional QALY) were 140,833.8 UAH and 136088.8 UAH, respectively.

**Conclusions.** The targeted drug trastuzumab is a medicine for the adjuvant therapy of the early stage HER2 + breastcancer with the evidence-based effectiveness. The adjuvant therapy regimen for HER2 + breast cancer with trastuzumab compared to the standard adjuvant chemotherapy with HER2 + is expensive, but gives better results. It gives an average of an additional 0.89 years of life and 0.92 QALY. The pharmacoeconomic analysis based on modeling by Markov and “cost-effectiveness” and “cost-utility”calculations allows considering the early stage adjuvant therapy of HER2 breast cancer with trastuzumab (Herceptin®) as an economically feasible medical technology in the healthcare of Ukraine today.

***Key words:*** pharmacoeconomics; breast cancer; HER2-positive breast cancer; trastuzumab; herceptin

***Н. В. Бездетко, А. В. Мужичук\****

*Национальный фармацевтический университет Харьковский национальный медицинский университет\**

**Фармакоэкономический анализ эффективности затрат при использовании трастузумаба в адъювантной терапии HER2+ рака молочной железы ранней стадии**

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин и яв-ляется одной из главных причин женской смертности во всем мире, в том числе и в Украине. Наиболее небла-гоприятным прогнозом характеризуется HER2 + подтип РМЖ. Таргетный препарат трастузумаб способствует существенному повышению 10-летней выживаемости пациенток с HER2 + РМЖ, но одновременно значитель-но увеличивает стоимость лечения.

**Цель исследования** –оценка фармакоэкономической целесообразности адъювантной терапии ранней ста-дии HER2+ РМЖ трастузумабом (препарат Герцептин®) с позиции украинской системы здравоохранения. **Материалы и методы.** Определение результатов лечения и связанных с ним затрат выполнено на основаниианалитического моделирования по методу Маркова на основе результатов рандомизированного многоцентро-вого открытого клинического исследования III фазы HERA. Временной горизонт модели – 10 лет. В качестве альтернативы трастузумабу рассматривались стандартные схемы адъювантной терапии РМЖ, представлен-ные в действующем Протоколе медицинской помощи больным РМЖ. На основе результатов моделирования по Маркову использованы методы «затраты-эффективность» и «затраты-полезность». В качестве критерия эффективности использовали годы сохраненной жизни (LYG). В качестве критерия полезности использовали показатель QALY. Учитывали стоимость прямых медицинских затрат, структура которых была определена

* соответствии с действующим Протоколом. Стоимость ЛП определялась согласно реестру МОЗ Украины по состоянию на 7.08.2019. Стоимость медицинских услуг определялась согласно имеющимся прейскурантам. Также учитывали стоимость коррекции побочных явлений химиотерапии. Дисконтирование определено на уровне 3 % ежегодно. Анализ чувствительности результатов проведен к изменению цены на трастузумаб и лекарственные препараты альтернативных схем адъювантной терапии.

**Результаты.** Согласно моделированию средняя ожидаемая продолжительность жизни пациенток сHER2 +РМЖв группе трастузумаба составляет 7,32 лет по сравнению с показателем 6,43 лет в группе стандартной ХТ, в течение которых они получают соответственно 6,72 и 5,80 QALY. Адъювантная терапия трастузумабом обе-спечивает дополнительно 0,89 LYG и 0,92 QALY. Общие расходы за период исследования в группе трастузумаба составили в среднем 627115,5 грн на одну пациентку, в группе стандартной ХТ – 501939,6 грн. Инкременталь-ные коэффициенты ICER (стоимость 1 дополнительного года жизни) и ICUR (стоимость 1 дополнительного года качественной жизни) составили соответственно 140833,8 грн и 136088,8 грн.

**Выводы**.Таргетный препарат трастузумаб является лекарственным средством с доказанной эффективностьюпри использовании в качестве адъювантной терапии HER2 + РМЖ на ранней стадии. Схема адъювантной тера-пии HER2 + РМЖ с использованием трастузумаба по сравнению со стандартной схемой адъювантной терапии HER2 + требует больших затрат, в то же время позволяет достичь лучших результатов – в перспективе 10 лет обеспечивает в среднем дополнительно 0,89 лет жизни и 0,92 QALY. Фармакоэкономический анализ на основе моделирования по методу Маркова и расчетов методами «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» позволяет считать использование трастузумаба (препарат Герцептин®) в качестве адъювантной терапии HER2 + РМЖ на ранней стадии экономически целесообразной медицинской технологии в условиях здравоох-ранения Украины на сегодняшний день.

***Ключевые слова:*** фармакоэкономика;рак молочной железы; HER2-положительный рак молочной железы;трастузумаб; герцептин

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ISSN 1562-725X (Print) | CLINICAL PHARMACY. – 2019. – Vol. 23, No. 4 | | | | | | | | | | | | ISSN 2518-1572 (Online) 47 | |
| ак молочної залози (РМЗ) на теперішній | | | | | | клінічну ефективність та безпечність лікуван- | | | | | | | | |
| Рчас посідає перше місце серед усіх онко- | | | | | | ня в межах економічних можливостей системи | | | | | | | | |
| логічних захворювань у жінок і є однією з голов- | | | | | | охорони здоров’я таких країн, як Канада, Фін- | | | | | | | | |
| них причин жіночої смертності в усьому світі, в | | | | | | ляндія, Нідерланди, Італія, США [5-8]. В умовах | | | | | | | | |
| тому числі і в Україні [1]. Серед різних варіантів | | | | | | охорони здоров’я України фармакоекономічний | | | | | | | | |
| РМЗ найбільш поганим прогнозом характери- | | | | | | аналіз застосування трастузумабу в ад’ювант- | | | | | | | | |
| зується підтип РМЗ з підвищеною експресією на | | | | | | ній терапії РМЗ в ранній стадії не проводився. | | | | | | | | |
| поверхні пухлинних клітин рецепторів людсь- | | | | | | **Мета дослідження** –оцінка фармакоеконо- | | | | | | | | |
| кого епідермального фактора росту 2 типу (HER2). | | | | | | мічної доцільності ад’ювантної терапії ранньої | | | | | | | | |
| Рецептор HER2 являє собою трансмембранний | | | | | | стадії HER2+ РМЗ трастузумабом (препарат Гер- | | | | | | | | |
| білок, який відіграє ключову роль у передачі сиг- | | | | | | цептин®) з позиції української системи охоро- | | | | | | | | |
| налів чинників зростання. У здоровій тканині | | | | | | ни здоров’я. | | | | | | |  |  |
| HER2 передає сигнали, що регулюють проліфе- | | | | | | **Матеріали та методи** | | | | | | | | |
| рацію і виживання клітин, але гіперекспресія | | | | | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| HER2 може зумовити злоякісну трансформацію | | | | | | Визначення результатів лікування і пов’яза- | | | | | | | | |
| клітин, що доведено для РМЗ. HER2-позитив- | | | | | | них з ним витрат у довгостроковій перспективі | | | | | | | | |
| ний статус є показником найбільш агресивно- | | | | | | виконано на підставі аналітичного моделювання | | | | | | | | |
| го перебігу пухлини. Для пацієнтів з HER2-пози- | | | | | | за методом Маркова на ґрунті результатів ран- | | | | | | | | |
| тивними пухлинами молочної залози на тепе- | | | | | | домізованого багатоцентрового відкритого клі- | | | | | | | | |
| рішній час в усьому світі застосовуються таргет- | | | | | | нічного дослідження III фази HERA [9]. Даний під- | | | | | | | | |
| ні анти-HER2-препарати. Одним з таких препа- | | | | | | хід узгоджується з європейським досвідом про- | | | | | | | | |
| ратів є трастузумаб. Це штучно створене моно- | | | | | | ведення фармакоекономічних досліджень у га- | | | | | | | | |
| клональне антитіло. На відміну від стандарт- | | | | | | лузі онкології [10, 11]. | | | | | | |  |  |
| них хіміотерапевтичних препаратів, які пору- | | | | | | Структура моделі Маркова з можливими пе- | | | | | | | | |
| шують процес розподілу не тільки ракових, але | | | | | | реходами між різними станами здоров’я, яка ви- | | | | | | | | |
| і деяких нормальних клітин організму (епіте- | | | | | | користана в даному дослідженні, відповідає між- | | | | | | | | |
| лію, кишечника та ін.), трастузумаб вибірково | | | | | | народному досвіду фармакоекономічних дослі- | | | | | | | | |
| блокує HER2 рецептори ракових клітин [2]. У клі- | | | | | | джень схем терапії РМЗ [12] та має наступний | | | | | | | | |
| нічній практиці трастузумаб застосовується з | | | | | | вигляд (рис.). | | | | | | |  |  |
| 1998 р., на даний час добре вивчений в багатьох | | | | | | Модель Маркова складається з 5 станів: «без | | | | | | | | |
| рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), | | | | | | ознак захворювання» (БОЗ), «місцевий рецидив» | | | | | | | | |
| входить як до європейських, так і до українсь- | | | | | | (МР), «регіональний рецидив» (РР), «метастаз» | | | | | | | | |
| кого стандарту лікування РМЗ [1]. Висока клініч- | | | | | | (М) та «смерть» (С). Марковський цикл складає | | | | | | | | |
| на ефективність таргетних препаратів сприяє | | | | | | 1 рік. Умовна когорта складається з 1000 паці- | | | | | | | | |
| суттєвому підвищенню 10-річної виживаності | | | | | | єнток. Пацієнти входять у модель у перший день | | | | | | | | |
| пацієнток з РМЗ, але одночасно значно збільшує | | | | | | першого курсу ад’ювантної терапії, коли всі вони | | | | | | | | |
| вартість лікування [3, 4]. Це пояснює актуаль- | | | | | | знаходяться в стані «БОЗ». Кожен рік пацієнтки | | | | | | | | |
| ність вивчення фармакоекономічних аспектів | | | | | | можуть переходити з одного стану в інший або | | | | | | | | |
| використання таргетних препаратів при різних | | | | | | залишатися в тому ж самому стані.Цей процес по- | | | | | | | | |
| варіантах перебігу РМЗ. Результати деяких фар- | | | | | | вторюється до тих пір, доки всі пацієнтки умов- | | | | | | | | |
| макоекономічних досліджень, проведених за кор- | | | | | | но не перейдуть до стану «смерть». При побудо- | | | | | | | | |
| доном, свідчать, що в якості ад’ювантної тера- | | | | | | ві моделі робили наступні припущення: паці- | | | | | | | | |
| пії при ранніх стадіях РМЗ трастузумаб є «за- | | | | | | єнти, які знаходяться в стані «БОЗ», не отриму- | | | | | | | | |
| тратно-ефективним», тобто забезпечує високу | | | | | | ють терапії; при прогресуванні захворювання | | | | | | | | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

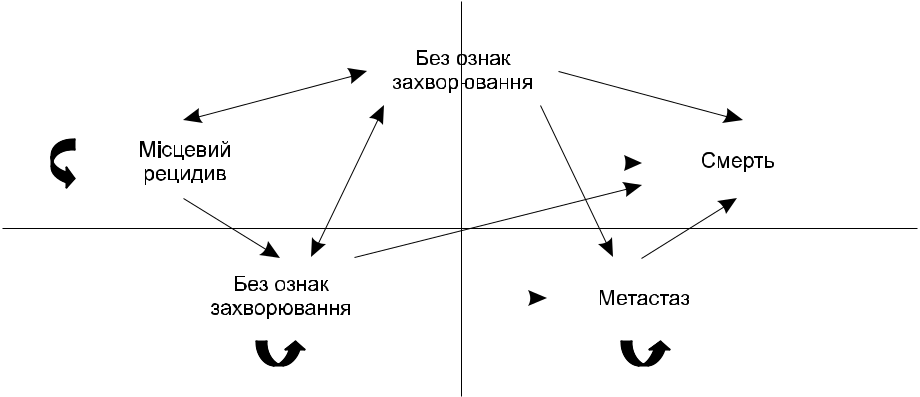


Рис. Структура моделі Маркова

48 ISSN 2518-1572 (Online) КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ. – 2019. – Т. 23, № 4 ISSN 1562-725X (Print)



пацієнти отримують другу лінію хіміотерапії (ХТ); при відсутності ефекту від другої лінії ХТ паці-єнти отримують загальноприйняту в міжна-родній онкологічній практиці паліативну тера-пію [13, 14]. В якості альтернативи трастузума-бу розглядалися стандартні схеми ад’ювантної терапії РМЗ, представлені у чинному Протоколі медичної допомоги хворим на рак молочної за-лози [1]: циклофосфамід + метотрексат + 5-фтор-урацил (схема СМF); циклофосфамід + доксору-біцин(схемаСD);паклітаксел+доксорубіцин(схе-ма PD). Імовірності переходу між різними ста-нами після однорічної ад’ювантної терапії в гру-пах пацієнток, які отримували трастузумаб та стандартнісхемиХТ,взятізрезультатівРКДHERA та його подальшого аналізу [9, 15, 16]. Щоб яко-мога краще оцінити очікувану тривалість жит-тя і таким чином точніше визначити фармако-економічну ефективність кожної схеми терапії, термін спостереження встановлено 10 років (ча-совий горизонт моделі).

На ґрунті результатів моделювання за Мар-ковим для розрахунку показників витратної ефек-тивності і витратної корисності лікування РМЗ препаратом трастузумаб використані класичні фармакоекономічні методи «витрати-ефектив-ність» і «витрати-корисність» [11, 17]. В якості критерію ефективності використовували роки збереженого життя (Life years gained – LYG). Розрахунок LYG для однієї умовної середньоста-тистичної пацієнтки впродовж одного марківсь-кого циклу (рік лікування t) проводився за фор-мулою:

LYG (t) = K (t) / 1000,

де: LYG (t) – LYG в рік лікування t;

K (t) – кількість пацієнток, які вижили, з тих, що входять у модель у рік лікування t.

Кількість умовних пацієнток, які вижили з когорти 1000 пацієнток, які входять у модель у рік лікування t, розраховували за формулою:

Kt = K1 (t) + K2 (t) + K3 (t) + K4 (t),

де: K (t) – кількість пацієнток, які вижили, з тих, які входять у модель у рік лікування t;

K1 (t), K2 (t), K3 (t), K4 (t) – кількість пацієнток, які вижили в станах «БОЗ», «місцевий рецидив», «регіональний рецидив», «метастаз» у рік ліку-вання t.

* якості критерію корисності використову-вали показник якості життя QALY (quality ad-justed life years). Коефіцієнт якості життя паці-єнток у різних станах здоров’я визначався на підставі опублікованих даних [18, 19].

При розрахунках витрат враховували вар-тість прямих медичних витрат, структура яких була визначена відповідно до чинного Протоко-лу [1]. Вартість ЛП визначалась згідно з реєстром МОЗУ станом на 7.08.2019 р. Серед ЛП, що міс-тять тотожну діючу речовину, за допомогою фар-

макоекономічного методу «мінімізації витрат» визначалися найдешевші ліки. Вартість медич-них послуг визначалася як найменша ціна відпо-відних процедур згідно з прейскурантами плат-них медичних послуг, доступних у відкритому доступі [20, 21]. Витрати на корекцію побічних явищ ХТ також брали до уваги. Частота небажа-них побічних явищ, що потребують лікування (ІІІ-IV ступеня), для альтернативних схем визна-чалась відповідно до опублікованих даних РКД [9, 22]. Відповідно до міжнародних рекоменда-цій при розрахунках загальних витрат засто-совували дисконтування на рівні 3 % щорічно. Аналіз чутливості результатів проведено до змі-ни ціни лікарських препаратів, що входять в аль-тернативні схеми ад’ювантної терапії ранніх ста-дій РМЗ, і до зміни ціни на трастузумаб.

**Результати та їх обговорення**

Результати Марківського моделювання по-казали наступне. Середня очікувана тривалість життя пацієнток з HER2+ РМЗ у групі хворих, які отримують ад’ювантну терапію трастузума-бом, становить 7,32 років у порівнянні з показ-ником 6,43 років у групі стандартної ХТ. Тобто, ад’ювантна терапія трастузумабом забезпечує додатково 0,89 LYG. Впродовж аналізованого пе-ріоду пацієнтки з групи трастузумабу в середньо-му отримують 6,72 QALY у порівнянні з 5,80 QALY

* групі стандартної ХТ, тобто ад’ювантна терапія трастузумабом забезпечує додатково 0,92 QALY.

Позитивна різниця між показниками ефек-тивності (LYG) та корисності (QALY) у групі па-цієнток, які отримують ад’ювантну терапію з трастузумабом у порівнянні зі стандартними схе-мами ХТ, пояснюється доведеним позитивним впливом трастузумабу на такий важливий клі-нічний показник, як відповідь пухлини на хіміо-терапію, що супроводжується збільшенням по-казників загальної виживаності (OS) та вижива-ності без ознак захворювання (DFS) [4, 9]. Досто-вірно кращі результати щодо гальмування пух-линного процесу безпосередньо після ад’ювант-ної терапії трастузумабом сприяють зменшен-ню ризику рецидивів, метастазів та, відповід-но, зменшують смертність, подовжують трива-лість життя пацієнтів з РМЗ і сприяють підви-щенню її якості.

При розрахунках витрат з урахуванням ча-сового горизонту моделі 10 років загальні витра-тизавесьперіодугрупітрастузумабусклаливсе-редньому 627115,5 грн на одну пацієнтку. В групі стандартної ХТ – 501939,6 грн на одну пацієнтку.

Висока вартість курсу ад’ювантної терапії з використанням трастузумабу в порівнянні зі стандартною ад’ювантною хіміотерапією РМЗ в подальшому компенсується за рахунок суттє-вого зменшення витрат на другу лінію ХТ та під-тримуючу терапію в термінальній стадії захво-рювання. Це пов’язано зі значно меншою кіль-

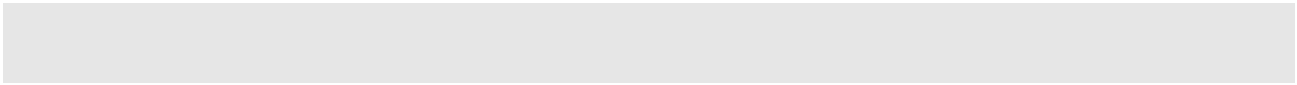
ISSN 1562-725X (Print) CLINICAL PHARMACY. – 2019. – Vol. 23, No. 4 ISSN 2518-1572 (Online) 49



Таблиця 1

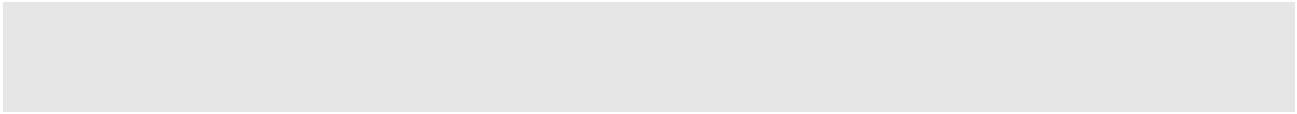
**Середні витрати на лікування пацієнток з HER2+ раком молочної залози**

**(перспектива 10 років)**

****

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вид витрат | Ад’ювантна терапія | Стандартна ад’ювантна |
| з трастузумабом | хіміотерапія |
|  |
|  |  |  |
|  | 1 рік |  |
| Ад’ювантна терапія | 574970,6 | 19960,0 |
| Медичні послуги (моніторинг стану пацієнта, | 1849,3 | 737,6 |
| госпіталізація) |
|  |  |
| Корекція побічної дії ад’ювантної терапії | 90,8 | 463,4 |
| Друга лінія ХТ | 3522,7 | 69571,4 |
| Підтримуюча терапія | 313,8 | 406,1 |
|  | 2-10 рік |  |
| Медичні послуги (моніторинг стану пацієнта, | 514,8 |  |
| госпіталізація) |  |
|  |  |
| Друга лінія ХТ | 35049,7 | 397041,1 |
| Підтримуюча терапія | 10738,3 |  |
| Корекція побічної дії ХТ | 65,6 |  |
| Загалом | 627115,5 | 501939,6 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  | Таблиця 2 |
| **Фармакоекономічні показники при використанні різних схем ад’ювантної терапії** | | | | | | | | | |
| **у пацієнток з HER2+ раком молочної залози (перспектива 10 років)** | | | | | | | | |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  | Середні |  |  |  |  |  |  |  |
| Когорта пацієнтів |  | витрати на | LYG |  | QALY | CЕR | CUR | ICER | ICUR |
|  |  | 1 пацієнтку |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ад’ювантна терапія |  | 627115,5 | 7,32 |  | 6,72 | 85635,4 | 93265,2 | 140833,8 | 136088,8 |
| з трастузумабом |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Стандартна ад’ювантна |  | 501939,6 | 6,43 |  | 5,8 | 78010,4 | 86478,8 |  |  |
| хіміотерапія |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| кістю рецидивів, метастазів та смертей після ви- | | | | | Визначені шляхом фармакоекономічного ана- | | | | |
| користання у пацієнток з HER2+ РМЗ трастузума- | | | | | лізу інкрементальні коефіцієнти ICER (вартість | | | | |
| бу в порівнянні зі стандартною ХТ. Зменшення | | | | | 1 додаткового року життя) та ICUR (вартість 1 до- | | | | |
| кількості пацієнтів, які потребують другої лінії | | | | | даткового року якісного життя) для ад’ювант- | | | | |
| ХТ та підтримуючої терапії в термінальній ста- | | | | | ної терапії РМЗ трастузумабом у порівнянні зі | | | | |
| дії захворювання, сприяє зниженню загальних | | | | | стандартними схемами хіміотерапії суттєво мен- | | | | |
| витрат на їх лікування. | |  |  |  | ші, ніж умовний поріг «готовності платити» (по- | | | | |
| Результати розрахунків фармакоекономічних | | | | | трійний ВВП на душу населення), який за дани- | | | | |
| показників представлені в табл. 2. Як свідчать | | | | | ми Мінфіну України на 2018 р. склав 252576 грн. | | | | |
| наведені дані, ад’ювантна терапія пацієнток з | | | | | Отримані результати підтверджуються дани- | | | | |
| HER2+ РМЗ з використанням трастузумабу (пре- | | | | | ми щодо економічної доцільності використан- | | | | |
| парат Герцептин®) у порівнянні зі стандартною | | | | | ня трастузумабу в якості ад’ювантної терапії РМЗ | | | | |
| ад’ювантноюХТпотребуєдодатково125176,0грн | | | | | в умовах інших країн – Канади, Фінляндії, Нідер- | | | | |
| та забезпечує додатково 0,89 LYG і 0,92 QALY на | | | | | ландів, Італії, США [5-8]. | | |  |  |
| кожну пацієнтку. Інкрементальні коефіцієнти ICER | | | | | Аналіз чутливості результатів відносно ко- | | | | |
| (вартість 1 додаткового року життя) та ICUR (вар- | | | | | ливань ціни на трастзумаб показав, що він не | | | | |
| тість 1 додаткового року якісного життя) скла- | | | | | перевищує умовну межу «готовність платити» | | | | |
| дають відповідно 140833,8 грн та 136088,8 грн. | | | | | навіть при підвищенні ціни на 30 %. | | | |  |
| На теперішній час в Україні не визначена сума | | | | | ВИСНОВКИ | |  |  |  |
| коштів, що складає для суспільства умовний по- | | | | | 1. Таргетний препарат трастузумаб є лікарсь- | | | | |
| ріг «готовність платити» за нову, більш ефек- | | | | | ким засобом з доведеною ефективністю при ви- | | | | |
| тивну медичну технологію (більш ефективний | | | | | користанні в якості ад’ювантної терапії HER2+ | | | | |
| лікарський препарат). В той же час у більшості | | | | | РМЗ в ранній стадії. | | |  |  |
| країн світу цей поріг визначається у розмірі по- | | | | | 2. Схема ад’ювантної терапії HER2 + РМЗ з ви- | | | | |
| трійного ВВП на душу населення. | | |  |  | користанням трастузумабу у порівнянні зі стан- | | | | |



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 50 ISSN 2518-1572 (Online) | КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ. – 2019. – Т. 23, № 4 | | ISSN 1562-725X (Print) |
| дартною схемою ад’ювантної терапії HER2 + по- | | методами «витрати-ефективність» та «витрати- | |
| требує більших витрат, що в той же час дозво- | | корисність» дозволяє вважати використання | |
| ляє досягти кращих результатів – в перспекти- | | трастузумабу (препарат Герцептин®) в якості | |
| ві 10 років забезпечує в середньому додатково | | ад’ювантної терапії HER2 + РМЗ в ранній стадії | |
| 0,89 років життя та 0,92 QALY. | | економічно доцільною медичною технологією | |
| 3. Фармакоекономічний аналіз на ґрунті мо- | | в чинних умовах охорони здоров’я України. | |
| делювання за методом Маркова та розрахунків | | **Конфлікт інтересів:** відсутній. | |

**Перелік використаних джерел інформації**

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Рак молочної залози. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров’я України № 396 від 30.06.2015.
2. Герцептин. Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗУ № 685 від 07.07.2016 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://mozdocs.kiev.ua
3. Клинические и фармакоэкономические аспекты неоадъювантной терапии HER2-позитивного рака молочной железы / В. А. Косторов, Т. Ю. Семиглазова, А. В. Павлыш и др. // Медицинский совет. – 2018. – № 10. – С. 140–146. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-10-140-145
4. 11 years’ follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial / D. Cameron, M. Piccart-Gebhart, R. Gelbe et al. // Lancet. – 2017. – Vol. 389 (1005). –
   1. 1185–1205. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32616-2
5. Cost and cost-effectiveness of adjuvant trastuzumab in the real world setting: A study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium / S. C. Seferina, L. T. Ramaekers, M. de Boer et al. // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – № 45. – P. 79223–79233. https://doi.org/10.18632/oncotarget.16985
6. Liberato, N. Cost Effectiveness of Adjuvant Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer / N. Liberato, M. Marchetti, G. Barosi // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 625–633. https://doi.org/10.1200/ jco.2006.06.4220
7. Purmonen, T. Short-course adjuvant trastuzumab therapy in early stage breast cancer in Finland : cost-effectiveness and value of information analysis based on the 5-year follow-up results of the FinHer Trial / T. Purmonen, E. Pänkäläinen, J. Tu-runen // Acta Oncol. – 2011. – Vol. 50, № 3. – P. 344–352. https://doi.org/10.3109/0284186x.2011.553841
8. Assessing the real-world cost-effectiveness of adjuvant trastuzumab in HER-2/neu positive breast cancer / L. Hedden, S. ORelli,
   1. Lonhrisch et al. // Oncologist. – 2012. – Vol. 17, № 2. – P. 164–171. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0379
9. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer / M. Piccart-Gebhart, M. Procter, B. Leyland-Jones et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P.1659–1672. https://doi.org/10.1056/nejmoa052306
10. NICE. Guide to the methods of technology appraisal 2013 (PMG9). [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://www. nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781
11. Lidgren, M. Health Economics of Breast Cancer / M. Lidgren. – Stockholm, 2007. – 78 p.
12. Cost-effectiveness of HER2 testing and 1-year adjuvant trastuzumab therapy for early breast cancer / M. Ligren, B. Jonsson,
    1. Rehnberg et al. // Annals of Oncol. – 2008. – Vol. 19 (3). – P. 487–495. https://doi.org/10.1093/annonc/mdm488
13. Supportive and palliative care for metastatic breast cancer : Resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statementq / J. Cleary, H. Ddungu, S. R. Distelhorst et al. // The Breast. – 2013. – Vol. 22. – P. 616–627. https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.052
14. Prospective Cost-Effectiveness Analysis of Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer : Evaluation of National Cancer Insti-tute of Canada Clinical Trials Group CO.17 Trial / N. Mittmann, H. Au, D. Tu et al. // J. Natl. Cancer. Inst. – 2009. – Vol. 101, Is. 17. – P. 1182–1192. https://doi.org/10.1093/jnci/djp232
15. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials / M. Clarke, R. Collin, S. Darby et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 2087–2106. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67887-7
16. Cost-effectiveness of trastuzumab in the adjuvant treatment of early breast cancer : a model-based analysis of the HERA and FinHer Trial / K. J. Dedes, T. D. Szucs, P. Imesch et al. // Annals of Oncol. – 2007. – Vol. 18. – P. 1493–1499. https://doi. org/10.1093/annonc/mdm185
17. Фармакоекономіка: навч. посібник для студ. вищ. навч. закл. / за ред. проф. Л. В. Яковлєвої. – Вінниця : Нова книга, 2009. – 208 с.
18. Cost-utility analysis for advanced breast cancer therapy in Germany : results of the fulvestrant sequencing model / M. Lux,
    1. Hartmann, C. Jackisch et al. // Breast Cancer Res. and Treatment. – Springer Verlag, 2009. – Vol. 117 (2). – P. 305–317. https://doi.org/10.1007/s10549-008-0294-9
19. Cost-Effectiveness Analysis of Trastuzumab in the Adjuvant Treatment for Early Breast Cancer / A. Aboutorabi, M. Hadian,
    1. Ghaderi et al. // Global J. of Health Sci. – 2015. – Vol. 7, № 1. – Р. 98–106. https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n1p98
20. Прейскурант на медицинские услуги. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://med.interpipe.biz/price
21. Прейскурант на медицинские услуги. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://zds.com.ua/medicine/prices
22. Gianni, L. Tolerability in patients receiving trastuzumab with or without chemotherapy / L. Gianni // Annals of Oncol. – 2001. – Vol. 12 (Suppl. 1). – P. 63–68. https://doi.org/10.1093/annonc/12.suppl\_1.s63

**References**

1. *Rak molochnoi zalozy. Zatverdzheno Nakazom Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy № 396 vid 30.06.2015.* (2015). Unifiko-vanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy.
2. *Hertseptin. Instruktsiia dlia medychnoho zastosuvannia. Nakaz MOZU № 685 vid 07.07.2016 r.* (2016). Available at: http://mozdocs.kiev.ua

ISSN 1562-725X (Print) CLINICAL PHARMACY. – 2019. – Vol. 23, No. 4 ISSN 2518-1572 (Online) 51



1. Kostorov, V. A., Semiglazova, T. Y., & Pavlysh, A. V. (2018). Clinical end pharmacoeconomic aspects of neoadjuvant therapy of breast cancer. *Medical Council, (10),* 140–145. https://doi.org/10.21518/2079-701x-2018-10-140-145
2. Cameron, D., Piccart-Gebhart, M., Gelbe, R., Procter, M., Goldhirsch, A., Azambuja, de E., … Baselga, J. (2017). 11 years’ follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adju-vant (HERA) trial. *Lancet, 389(10075),* 1195–1205. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32616-2
3. Seferina, S. C., Ramaekers, B. L. T., de Boer, M., Dercksen, M. W., Berkmortel, F. van den, van Kampen, R. J. W., … Joore, M. A. (2017). Cost and cost-effectiveness of adjuvant trastuzumab in the real world setting: A study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Oncotarget, 8(45).* https://doi.org/10.18632/oncotarget.16985
4. Liberato, N. L., Marchetti, M., & Barosi, G. (2007). Cost Effectiveness of Adjuvant Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology, 25(6),* 625–633. https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.4220
5. Purmonen, T. T., Pänkäläinen, E., Turunen, J. H. O., Asseburg, C., & Martikainen, J. A. (2011). Short-course adjuvant trastuzum-ab therapy in early stage breast cancer in Finland: Cost-effectiveness and value of information analysis based on the 5-year follow-up results of the FinHer Trial. *Acta Oncologica, 50(3),* 344–352. https://doi.org/10.3109/0284186x.2011.553841
6. Hedden, L., O’Reilly, S., Lohrisch, C., Chia, S., Speers, C., Kovacic, L., … Peacock, S. (2012). Assessing the Real-World Cost-Effectiveness of Adjuvant Trastuzumab in HER-2/neu Positive Breast Cancer. *The Oncologist, 17(2),* 164–171. https://doi. org/10.1634/theoncologist.2011-0379
7. Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., … Gelber, R. D. (2005). Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine, 353(16),* 1659–1672. htt-ps://doi.org/10.1056/nejmoa052306
8. *NICE. Guide to the methods of technology appraisal 2013 (PMG9).* (2013). Available at: https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781
9. Lidgren, M. (2007). *Health Economics of Breast Cancer.* Stockholm, 78.
10. Ligren, M., Jonsson, B., Rehnberg, C., Willking, N., Bergh, J. (2008). Cost-effectiveness of HER2 testing and 1-year adjuvant trastuzumab therapy for early breast cancer. *Annals of Oncology, 19(3),* 487–495. https://doi.org/10.1093/annonc/mdm488
11. Cleary, J., Ddungu, H., Distelhorst, S. R., Ripamonti, C., Rodin, G. M., Bushnaq, M. A., … Anderson, B. O. (2013). Supportive and palliative care for metastatic breast cancer: Resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statement. *The Breast, 22(5),* 616–627. https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.052
12. Mittmann, N., Au, H.-J., Tu, D., O’Callaghan, C. J., Isogai, P. K., … Karapetis, C. S. (2009). Prospective Cost-Effectiveness Analysis of Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer: Evaluation of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group CO.17 *Trial. JNCI Journal of the National Cancer Institute, 101(17),* 1182–1192. https://doi.org/10.1093/jnci/djp232
13. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. (2005). *The Lancet, 366(9503),* 2087–2106. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67887-7
14. Dedes, K., Szucs, T., Imesch, P., Fedier, A., Fehr, M., & Fink, D. (2007). Cost-effectiveness of trastuzumab in the adjuvant treat-ment of early breast cancer: a model-based analysis of the HERA and FinHer trial. *Annals of Oncology, 18(9),* 1493–1499. https://doi.org/10.1093/annonc/mdm185
15. Yakovlievoi, L. V. (2009). *Farmakoekonomika. Navchalnyi posibnyk dlia studentiv vyshchykh navchal-nykh zakladiv*. Vinnytsia: Nova knyha, 208.
16. Lux, M. P., Hartmann, M., Jackisch, C., Raab, G., Schneeweiß, A., Possinger, K., … Harbeck, N. (2009). Cost-utility analysis for advanced breast cancer therapy in Germany: results of the fulvestrant sequencing model*. Breast Cancer Research and Treat-ment, 117(2),* 305–317. https://doi.org/10.1007/s10549-008-0294-9
17. Aboutorabi, A., Hadian, M., Ghaderi, H., Salehi, M., & Ghiasipour, M. (2014). Cost-Effectiveness Analysis of Trastuzumab in the Adju-vant Treatment for Early Breast Cancer. *Global Journal of Health Science, 7(1),* 98–106. https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n1p98
18. *Preiskurant na meditcinskie uslugi.* (n.d.). Available at: http://med.interpipe.biz/price
19. *Preiskurant na meditcinskie uslugi.* (n.d.). Available at: http://zds.com.ua/medicine/prices
20. Gianni, L. (2001). Tolerability in patients receiving trastuzumab with or without chemotherapy. *Annals of Oncology, 12(suppl 1),* S63–S68. https://doi.org/10.1093/annonc/12.suppl\_1.s63

*Відомості про авторів* / *Information about authors* / *Информация об авторах*

***Бездітко Н. В.***,доктор медичних наук,професор кафедри фармакоекономіки,Національний фармацевтичний університет(https://orcid.org/0000-0003-0274-2203). Е-mаіl: ph-econom@nuph.edu.ua

***Bezdetko N. V.***, Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Pharmacoeconomics Department, National University of Pharmacy(https://orcid.org/0000-0003-0274-2203). E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

***Бездетко Н. В.***,доктор медицинских наук,профессор кафедры фармакоэкономики,Национальный фармацевтический университет(https://orcid.org/0000-0003-0274-2203) E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

***Мужичук О. В.***,доктор медичних наук,доцент,професор кафедри онкології,Харківський національний медичний університет(https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-7571-2606). E-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

***Muzhychuk O. V.***, Doctor of Medicine (Dr. habil.), associate professor, professor of the Oncology Department, Kharkiv National MedicalUniversity (https://orcid.org/0000-0002-7571-2606). E-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

***Мужичук А. В.***,доктор медицинских наук,доцент,профессор кафедры онкологии,Харьковский национальный медицинский

университет (https://orcid.org/0000-0002-7571-2606). E-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

*Адреса для листування:* 61168,м.Харків,вул.Валентинівська, 4,кафедра фармакоекономіки НФаУ.Тел. +38(0572) 65-88-95.

E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

*Mailing address:* 4, Valentynivska str, Kharkiv, 61168, Ukraine, Pharmacoeconomics Department, National University of Pharmacy.

Tel. +38(0572) 65-88-95. E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

*Адрес для переписки:* 61168,г.Харьков,ул.Валентиновская, 4,кафедра фармакоэкономики НФаУ.Тел. +38(0572) 65-88-95.

E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Надійшла до редакції 17.09.2019 р.