



DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.21-31>
УДК: 618.19-006.6-085

Фармакоеконічний аналіз застосування пертузумабу в терапії метастатичного HER2-позитивного раку молочної залози в Україні

Мужичук О. В.¹, ORCID 0000-0002-7571-2606, e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
Бездітко Н. В.², ORCID 0000-0003-0274-2203, e-mail: bezdetkofarm@gmail.com

¹ Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

² Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Pharmacoeconomic analysis of pertuzumab in treatment of HER2-positive breast cancer in Ukraine

Muzhychuk O. V.¹, ORCID 0000-0002-7571-2606, e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
Bezdetko N. V.², ORCID 0000-0003-0274-2203, e-mail: bezdetkofarm@gmail.com

¹ Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

² National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

фармакоеконіка, рак молочної залози, HER2-позитивний рак молочної залози, пертузумаб, препарат «Пер'ета®».

Для цитування:

Мужичук О. В., Бездітко Н. В. Фармакоеконічний аналіз застосування пертузумабу в терапії метастатичного HER2-позитивного раку молочної залози в Україні. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 1. С. 21–31. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.21-31>

Для кореспонденції:

Мужичук Олександр Володимирович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра онкології;
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

© Мужичук О. В., Бездітко Н. В., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Останнім часом у світі зростає захворюваність на рак грудної залози. Він відзначається різноманітністю клінічних проявів і потенційних методів лікування. Вибір тактики лікування, його послідовності та ефективності використовуваних хіміопрепаратів на цей час є актуальним питанням.

Мета роботи – оцінка економічної доцільності таргетної терапії з використанням пертузумабу (препарат «Пер'ета®») у пацієнток із метастатичним HER2+ РМЗ з позиції української системи охорони здоров'я.

Матеріали та методи. Визначення результатів лікування і пов'язаних з ним витрат виконано методом аналітичного моделювання Маркова на підставі результатів рандомізованого багатопроцентного відкритого клінічного дослідження III фази CLEOPATRA. Часовий горизонт моделі – 20 років. Порівнювалися альтернативні варіанти терапії першої лінії метастатичного HER2+ раку молочної залози: схема РТД – пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел та схема ТД – трастузумаб + доцетаксел. На ґрунті Марковського моделювання проведено фармакоеконічний аналіз методами «витрати – ефективність» і «витрати – корисність». Як критерій ефективності використовували роки збереженого життя (LYG), критерій корисності – показник QALY. Враховували вартість прямих медичних витрат, структура яких була визначена відповідно до чинного Протоколу. Вартість ЛП визначалася згідно з Реєстром оптово-відпускних цін МОЗ України, вартість медичних послуг – згідно з наявними у вільному доступі прейскурантами платних медичних послуг, що надаються ліцензованими медичними установами. Дисконтування визначено на рівні 3 % щорічно. Аналіз чутливості результатів проведено до зміни ціни на пертузумаб.

Результати та їх обговорення. Згідно з моделюванням середня очікувана тривалість життя пацієнток із метастатичним HER2+ РМЗ, що отримують схему РТД, становить 15,69 року в порівнянні з 13,95 року в групі ТД. Одночасно з подовженням терміну життя на фоні застосування схеми РТД підвищується його якість. Пацієнтки в групі ТД у середньому отримують 7,8 QALY, а в групі РТД – 9,24. Загальні витрати за модельований період дослідження у групі РТД склали в середньому 1 970 369,6 грн на одну пацієнтку, в групі ТД – 732 517,7 грн.

Інкрементальні коефіцієнти ICER (вартість 1 додаткового року життя) та ICUR (вартість 1 додаткового року якісного життя) склали відповідно 710 924,6 грн та 861 175,4 грн.

Висновки. 1. Таргетний препарат пертузумаб є ефективним лікарським засобом при використанні у пацієнок із метастатичним HER2+ РМЗ.

2. Схема терапії першої лінії пацієнок із метастатичним HER2+ РМЗ з додаванням пертузумабу у порівнянні зі схемою трастузумаб + доцетаксел потребує більших витрат, водночас дозволяє досягти кращих результатів – у перспективі 20 років забезпечує в середньому додатково 1,74 року життя та 1,44 QALY.

3. Фармакоеконімічний аналіз на ґрунті моделювання за методом Маркова та розрахунків методами «витрати – ефективність» та «витрати – корисність» дозволяє вважати додавання пертузумабу (препарат «Пер’ета®») до схеми таргетної терапії першої лінії трастузумаб + доцетаксел у пацієнок із метастатичним HER2+ РМЗ економічно доцільною медичною технологією в чинних умовах охорони здоров’я України.

Keywords:

pharmacoeconomics, breast cancer, HER2-positive breast cancer, pertuzumab, Perjeta.

For citation:

Muzhychuk OV, Bezdetko NV. Pharmacoeconomic analysis of pertuzumab in treatment of HER2-positive breast cancer in Ukraine. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2021;29(1): 21–31. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.21-31>

For correspondence:

Muzhychuk Oleksii Volodymyrovych
Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine,
Oncology Department;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine,
61024;
e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

© Muzhychuk O. V., Bezdetko N. V.,
2021

ABSTRACT

Background. The incidence of breast cancer tends to be increasing worldwide in recent years. It is characterized by various clinical manifestations and potential treatment approaches. The choice of treatment strategy, its sequence as well as the efficiency of administered chemotherapy is quite relevant these days.

Purpose – assessing economic feasibility of targeted therapy with pertuzumab (Perjeta®) in patients with metastatic HER2+ BC from the perspective of the health care system of Ukraine.

Materials and methods. The treatment outcomes as well as related costs were determined by means of Markov analytical modelling based on a randomized multicenter open clinical study of CLEOPATRA phase III [2]. The model time horizon was 20 years. The alternative schemes of frontline therapy of metastatic HER2+ breast cancer were compared: PTD regimen pertuzumab + trastuzumab + docetaxel and TD regimen trastuzumab + docetaxel. Based on Markov modelling, pharmacoeconomic analysis by means of cost-effectiveness and cost-utility methods was carried out. As an efficiency criterion, LYG amount was used, as a utility criterion – QALY indicator. Direct medical costs were counted, the structure of which had been determined according to the current Protocol. The cost of drugs was calculated in accordance with the Register of wholesale prices for pharmaceuticals of the Ministry of Health of Ukraine; the cost of treatment procedures was determined in accordance with the available price lists of paid medical services provided by licensed medical institutions. Discounting at the level of 3 % per year was applied. Sensitivity analysis of the outcomes was carried out before pertuzumab price changed.

Results. According to the modelling, the average life expectancy of patients with HER2+ BC, receiving PTD scheme is 15.69 years compared to 13.95 years in the TD group. Along with prolonging life, associated with PTD scheme, its quality increases. Patients in the TD group gain 7.8 QALY on average, while in the PTD group it is 9.24. The total expenses for the simulated (involved into modeling) study period in the PTD group averaged UAH 1 970 369.6 per patient, in the TD group – UAH 732 517.7. ICER (cost of 1 additional life year) and ICUR (cost of 1 additional quality-adjusted life year) incremental coefficients amounted to UAH 710924.6 and UAH 861175.4 respectively.

Conclusions. 1. Pertuzumab target drug is an effective pharmaceutical when administered to patients with metastatic HER2 + breast cancer.

2. The frontline therapy regimen for patients with metastatic HER2 + breast cancer with pertuzumab being included is more expensive in comparison with trastuzumab + docetaxel regimen; at the same time it makes it possible to achieve better results, i. e. to provide on average extra 1.74 life years and 1.44 QALY in 20-year perspective.

3. Pharmacoeconomic analysis based on Markov model and cost-effectiveness and cost-benefit calculations make it possible to consider pertuzumab (Perjeta®), included into frontline targeted therapy regimen of trastuzumab + docetaxel in patients with metastatic HER2+ breast cancer, as an economically feasible medical technology under current health care conditions in Ukraine.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
16.12.2020

Отримано після рецензування
Received after review
19.01.2021

Прийнято до друку
Accepted for printing
17.02.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробити програму комплексного лікування хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози з урахуванням ролі запального і набрякового компонентів агресивності пухлинного процесу» (номер державної реєстрації: 0118U003210, шифр теми: НАМН 04.18, прикладна, термін виконання: 01.2018–12.2020 рр., керівник – доктор медичних наук, професор Красносельський М. В.).

ВСТУП

У всьому світі, у тому числі й Україні, рак молочної залози (РМЗ) є одним з найбільш поширених злоякісних новоутворень у жінок [1]. Найбільш агресивною формою захворювання є підтип РМЗ із підвищеною експресією рецепторів HER2 на поверхні пухлинних клітин. Терапія із застосуванням гуманізованого моноклонального анти-HER2-антитіла трастузумабу на додаток до традиційної хімотерапії статистично достовірно підвищує виживаність без прогресування і загальну виживаність у пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози (МРМЗ).

На сьогодні продовжують розроблятися нові терапевтичні стратегії, покликані впливати на HER2. Серед таких стратегій особливу увагу привертає пертузумаб. За даними багатоцентрового рандомізованого клінічного дослідження III фази CLEOPATRA, застосування комбінації пертузумабу (препарат «Пер'єта®»), трастузумабу (препарат «Герцептин®») і доцетакселу порівняно із застосуванням плацебо, трастузумабу і доцетакселу як першої лінії терапії пацієнтів із HER2-позитивним МРМЗ більше ніж на 10 % підвищує рівень відповіді пухлини на терапію, майже на 49 % збільшує медіану виживаності без прогресування захворювання [2]. З урахуванням високої клінічної ефективності пертузумабу доцільним є визначення фармакоеконічних аспектів застосуванням схеми терапії з цим препаратом. В умовах охорони здоров'я України фармакоеконічний аналіз застосування пертузумабу в терапії першої лінії HER2-позитивного МРМЗ не проводився.

Мета роботи – оцінка економічної доцільності таргетної терапії з використанням пертузумабу (препарат «Пер'єта®») у пацієток із метастатичним HER2+ РМЗ з позиції української системи охорони здоров'я.

Connection with scientific programs, plans and topics

The study has been carried out within the scope of the planned research project of SO “Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” which is “To develop a complex treatment program for patients with secondary edematous breast cancer with research of the mechanisms of pathogenesis of inflammatory and edematous components of aggressiveness of tumor process” (state registration No: 0118U003210, research project code: NAMS (Ukraine) 04.18, applied, period for performance: 01.2018–12.2020, led by Doctor of Medical Science, Professor Krasnoselskiy M. V.).

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is one of the most common female malignancies worldwide as well as in Ukraine [1]. The most aggressive form of the disease is BC subtype with increased expression of HER2 receptors on the surface of tumor cells. Therapy by means of humanised monoclonal anti-HER2-antibody of trastuzumab in addition to traditional chemotherapy statistically significantly increases progression-free survival and overall survival in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). At present, new therapeutic strategies aimed to influence HER2 are being elaborated. Among those, pertuzumab draws special attention. In accordance with a multicenter randomized clinical trial of CLEOPATRA phase III, a combination of pertuzumab (Perjeta®), trastuzumab (Herceptin®) and docetaxel, compared to placebo, trastuzumab and docetaxel as frontline therapy of patients with HER2-positive MBC, increases the level of tumor response to treatment by 10 % as well as it increases the survival median without disease progression almost by 49 % [2]. With due regard for high clinical efficiency of pertuzumab, assessing pharmacoeconomic aspects of administering pertuzumab therapy schemes is considered to be reasonable. Under health care regulations of Ukraine, the pharmacoeconomic analysis of pertuzumab in frontline therapy of HER2-positive MBC has not been carried out yet.

Purpose – assessing economic feasibility of targeted therapy with pertuzumab (Perjeta®) in patients with metastatic HER2+ BC from the perspective of the health care system of Ukraine.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При проведенні фармакоеконічного аналізу (ФЕА) керувалися нормативними документами МОЗ України щодо оцінки технологій охорони здоров'я [3]. Використано методи «витрати – ефективність» і «витрати – корисність» на ґрунті аналітичного моделювання за Марковим [3,4]. Моделювання проведено на основі рандомізованого багатоцентрового відкритого клінічного дослідження III фази CLEOPATRA [2]. Модель являє собою порівняння кількості років збереженого життя (life years gained-LYG) та кількості років якісного життя (quality adjusted life years-QALY), що можуть бути отримані при використанні у хворих на МРМЗ HER2+ альтернативних варіантів терапії першої лінії: схема PTD – пертузумаб (перша доза 840 мг, далі 420 мг) + трастузумаб (перша доза 8 мг/кг, далі 6 мг/кг) + доцетаксел (75 мг/м²); схема TD – трастузумаб (перша доза 8 мг/кг, далі 6 мг/кг) + доцетаксел (75 мг/м²).

Модель Маркова віддзеркалює перехід гіпотетичної когорти пацієнток (1000 осіб) через три стани здоров'я: «без прогресування» (БП), тобто без ознак захворювання після проведеної хіміотерапії, «прогресування» (П) і «смерть» (С). Популяцію моделі складають жінки з гістологічно підтвердженим метастатичним РМЗ із надмірною або посиленою експресією HER2. Марковський цикл (період часу між переходами пацієнток з одного стану до іншого) складає 3 тижні (відповідно до інтервалу проведення таргетної терапії пертузумабом). Усі пацієнтки входять у модель у стані «без прогресування» після проведеної ад'ювантної терапії. Кожен цикл вони можуть переходити із одного стану в інший, або залишатися в тому самому стані. Цей процес повторюється до тих пір, доки всі пацієнтки умовно не перейдуть до стану «смерть». Для визначення результатів терапії за різними схемами та витрати на лікування в довгостроковій перспективі взято термін спостереження 20 років. Імовірності переходу між різними станами після таргетної терапії за схемами PTD та TD наведено в таблиці 1.

Вони розраховані за результатами дослідження CLEOPATRA [2, 5]. Структура моделі наведена на рисунку 1.

Модель має такі припущення: пацієнтки, що знаходяться в стані БП, отримують одну із альтернативних схем таргетної терапії (PTD або TD) до моменту прогресування максимально протягом року; при прогресуванні захворювання пацієнтки одержують другу лінію хіміотерапії (ХТ); у разі відсутності ефекту

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The pharmacoeconomic analysis (FEA) was carried out in accordance with the regulations of the Ministry of Health of Ukraine on assessing health care technologies [3]. Cost-effectiveness and cost-utility methods based on Markov analytical modelling (Markov model) were applied [3,4]. The modelling was performed following a randomized multicenter open clinical study of CLEOPATRA phase III [2]. The model is a comparison of life years gained (LYG) and quality adjusted life years (QALY) that can be obtained when administering alternative frontline therapy to patients with MBC HER2+: PTD scheme – pertuzumab (first dose is 840 mg, then 420 mg) + trastuzumab (first dose is 8 mg/kg, then 6 mg/kg) + docetaxel (75 mg/m²); TD scheme – trastuzumab (first dose is 8 mg/kg, then 6 mg/kg) + docetaxel (75 mg/m²).

Markov model provides insight into passing through three health states by a hypothetical patient cohort (1000 people) such as “no progression” (NP), i. e. no disease markers after chemotherapy, “progression” (P) and “death” (D). The model population is represented by women with histologically verified metastatic breast cancer with excessive or increased HER2 expression. Markov cycle (the period between passing from one status to another) is 3 weeks (according to the interval of targeted therapy with pertuzumab). All patients enter the model in “no progression” status after adjuvant therapy. Each cycle they can pass from one status to another, or remain in the same status. This process is recurring until all patients conditionally reach “death” status. In order to make an assessment of the therapy outcomes according to different schemes and the cost of treatment in the long run, the observation period of 20 years is taken. The probabilities of passing different statuses forth and back after targeted therapy according to PTD and TD schemes are presented in Table 1.

They have been calculated with due regard for CLEOPATRA findings [2,5]. The model structure is shown on Fig.1.

The model has the following assumptions: patients who are in NP state receive one of the alternative schemes of targeted therapy (PTD or TD) until the moment of progression, maximum within one year; as the disease progresses, patients receive a second line of chemotherapy (CT); in case there is no effect of CT second line, palliative therapy, which is common in international cancer practice, is administered [6]. The second line scheme corresponds to the basic principle of sequential CT in progression of breast cancer – pharmaceuticals should be

Таблиця 1. Вірогідність переходу між різними Марковськими станами в групах PTD та TD

Table 1. Probability of passing through different Markov statuses in PTD and TD groups

Стан, з якого здійснюється перехід FROM status	Стан, до якого здійснюється перехід TO status					
	Без прогресування No progression		Прогресування Progression		Смерть Death	
	PTD	TD	PTD	TD	PTD	TD
Без прогресування No progression	0,99182	0,98799	0,00698	0,01025	0,001198	0,001762
Прогресування Progression	0	0	0,9982	0,9974	0,0018	0,0026



Рис. 1. Структура моделі Маркова

Fig. 1. Markov model structure

від другої лінії ХТ – загальноприйняту в міжнародній онкологічній практиці паліативну терапію [6]. Схема другої лінії відповідає основному принципу послідовної ХТ при прогресуванні РМЗ – зміна ЛП має проводитися з урахуванням механізму дії на процес росту пухлини. Тож після таргетних ЛП, а саме трастузумабу, рекомендоване застосування схем із лапатинібом та капецитабіном [7, 8].

При проведенні ФЕА методом «витрати – ефективність» як критерій ефективності застосовували кількість LYG, яку визначали за формулою:

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

де LYG(t) – LYG у рік лікування t; K(t) – кількість пацієнтів, що вижили, з тих, що входять у модель у рік лікування t [9].

Кількість пацієнтів з умовної когорти 1000 осіб, що вижили в рік лікування t, розраховували за формулою:

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

де K(t) – кількість пацієнтів, що вижили, з тих, що входять у модель у рік лікування t; K1(t), K2(t) – кількість пацієнтів, що вижили, у станах «БП» та «П» у рік лікування t.

При ФЕА методом «витрати – корисність» критерієм корисності був показник QALY, що враховує кількість років збереженого життя з поправкою на їх якість [9]. Коефіцієнт якості життя пацієнтів із РМЗ у різних станах здоров'я визначали на підставі опублікованих даних [10].

Структура витрат визначена відповідно до чинного Протоколу [7]. Ураховані прямі медичні витрати, а саме: вартість лікарських препаратів (ЛП), що входять до альтернативних схем таргетної терапії; вартість медичних послуг процедури введення ЛП; витрати на госпіталізацію/денний стаціонар; вартість корекції побічних явищ таргетної терапії. Частота побічних явищ, що потребують лікування (III–IV ступеня), для альтернативних схем визначалася відповідно до опублікованих даних рандомізованих досліджень [2, 11]. Також згідно з положенням Протоколу та інструкцій до ЛП вважалося наступне: тестування на експресію HER2 було проведене до початку таргетної терапії; процедура введення ЛП, що входять до складу альтернативних схем терапії,

changed taking into account the mechanism of action on the tumor growth process. Thus, after targeted pharmaceuticals, namely trastuzumab, the schemes with lapatinib and capecitabine are recommended [7, 8].

When performing FEA by means of cost-effectiveness method, LYG amount was used as an efficiency criterion, being calculated according to the formula:

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

where LYG(t) is LYG in the year of treatment t; K(t) is the number of survived patients out of those included in the model in the year of treatment t [9].

The number of patients from the conditional cohort of 1000 survivors in the year of treatment t was calculated according to the formula:

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

where K(t) is the number of survived patients out of those included in the model in the year of treatment t; K1(t), K2(t) is the number of patients who survived in NP and P statuses in the year of treatment t.

In FEA, carried out via the cost-utility method, the utility criterion was QALY indicator, taking into account life years gained, adjusted for their quality [9]. The coefficient of quality of life of patients with BC in different health statuses was counted based in the published data [10].

The cost structure has been defined in accordance with the current Protocol [7]. Direct medical costs were included, that is: the cost of pharmaceuticals included into alternative schemes of targeted therapy; the cost of medical services on administering the drugs; hospitalization/in-patient facility; the cost of correcting side effects of targeted therapy. The frequency of adverse effects that should be treated (degree III–IV) for alternative schemes was assessed according to the published data on randomized trials [2, 11]. Also, in accordance with the Protocol regulations and the drug leaflets, the following was considered: testing for HER2 expression had already been performed before the onset of targeted therapy; the procedure of introduction of pharmaceuticals included into alternative treatment schemes took 3–24 hours for infusion and mandatory hospitalizing to a specialized in-patient department [12–14]; subcutaneous administration of trastuzumab was possible as outpatient/inpatient facility procedure [14]; patients should undergo cardiac

потребує 3–24 год для проведення інфузії та обов'язкової госпіталізації в спеціалізованій стаціонар [12–14]; підшкірне введення трастузумабу можливе в амбулаторних умовах/денному стаціонарі [14]; під час лікування трастузумабом пацієнту необхідно проводити кардіомоніторинг; пацієнти в стані БП потребують обстеження онколога раз на рік, з ознаками прогресування – щомісяця.

Вартість ЛП визначалася відповідно до Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 09.12.2020 [15]. Вартість діагностичних та лікувальних процедур визначалася згідно з наявними у вільному доступі прейскурантами платних медичних послуг, що надаються ліцензованими медичними установами [16, 17]. Відповідно до міжнародних рекомендацій при розрахунках загальних витрат застосовували дисконтування на рівні 3 % щорічно.

Аналіз чутливості результатів проведено до зміни ціни ЛП, що входять в альтернативні схеми таргетної терапії і до зміни ціни на пертузумаб.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати Марковського моделювання показали, що таргетна терапія з використанням пертузумабу забезпечує для однієї середньостатистичної пацієнтки з метастатичним HER2+ РМЗ додатково 1,74 LYG порівняно з альтернативною схемою терапії. Середня очікувана тривалість життя пацієнток, що отримують схему PTD, становить 15,69 року в порівнянні з 13,95 року у групі TD. Одночасно з подовженням терміну життя на фоні застосування схеми PTD підвищується його якість. Протягом аналізованого періоду пацієнтки в групі TD у середньому отримують 7,8 QALY, а в групі PTD – 9,24, тобто мають додатково 1,44 QALY.

Найбільш розповсюдженими критеріями ефективності терапії злоякісних новоутворень є загальна виживаність (OS) та виживаність хворих без ознак захворювання (DFS) протягом певного часу (1 рік, 5 років, 10 років). Результатами клінічних досліджень доведено, що DFS та OS залежать від рівня pCR (pathological complete response) – частоти досягнення повної відповіді пухлини на хіміотерапію (зникнення будь-яких ознак пухлинного процесу в результаті лікування) [18]. Використання пертузумабу в складі таргетної терапії надає можливість досягти більш високого рівня pCR у пацієнток із метастатичним HER2+ РМЗ [2, 11]. Саме цей факт пояснює позитивну різницю між головними кінцевими показниками ефективності досліджуваних альтернативних схем – більш високі значення LYG та QALY у групі, що отримали таргетну терапію з використанням пертузумабу в порівнянні зі схемою терапії TD.

Розрахунки витрат на альтернативні схеми таргетної терапії з урахуванням часового горизонту моделі 20 років показали, що таргетна терапія з додаванням пертузумабу, яка більш ефективна порівняно з терапією трастузумаб + доцетаксел, є суттєво дорожчою. У подальшому висока вартість схеми PTD дещо компенсується за рахунок зменшення витрат на другу лінію хіміотерапії та підтримуючу терапію. Використання схеми PTD дозволяє отримати за певний

monitoring during treatment with trastuzumab; patients in NP status should be examined by an oncologist once per year, with progression signs – monthly.

The cost of drugs was counted in accordance with the Register of wholesale prices for pharmaceuticals as of 09/12/2020 [15]. The cost of diagnostic and treatment procedures was determined following the available price lists of paid medical services provided by licensed medical institutions [16, 17]. According to international guidelines, discounting at the level of 3 % per year was applied when calculating total expenses.

Sensitivity analysis of the outcomes was carried out before the price of the drugs, included into the alternative schemes of targeted therapy, as well as pertuzumab price changed.

RESULTS AND DISCUSSION

Markov modelling findings have shown that targeted therapy with pertuzumab provides additional 1.74 LYG for one average patient with metastatic HER2+ breast cancer compared to the alternative regimen. The average life expectancy of patients receiving PTD scheme is 15.69 years compared to 13.95 years in the TD group. Along with prolonging life, associated with PTD scheme, its quality increases. During the analyzed period, patients in the TD group gain 7.8 QALY on average, while in the PTD group this is 9.24, in other words, they have extra 1.44 QALY.

The most common criteria of the effectiveness of treatment of malignancies are overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) for some specific period (1 year, 5 years, 10 years). Clinical findings have shown that DFS and OS depend on pCR (pathological complete response) level, i. e. the frequency of achieving a complete tumor response to chemotherapy (subsidence of any signs of tumor process due to treatment) [18]. Administering pertuzumab as a component of targeted therapy makes it possible to achieve higher levels of pCR in patients with metastatic HER2+ breast cancer [2,11]. This very fact explains a positive difference between the main endpoints of the effectiveness of alternative regimens under study, that is higher LYG and QALY values in the group that received targeted therapy with pertuzumab compared to TD regimen.

Calculating the cost of alternative targeted therapy schemes with due regard for the time horizon of the 20-year model has shown that targeted therapy with pertuzumab, which is more effective than trastuzumab + docetaxel therapy, is substantially more expensive. Further, the high cost of PTD regimen is somewhat offset by reducing the expenses for second-line chemotherapy and supportive therapy. PTD regimen makes it possible to achieve fewer relapses, breast metastases and deaths within some period of time, which is accompanied by reducing the cost of second-line and supportive therapy at the terminal disease stage, however, the overall average cost per patient in the PTD group is still higher than in the TD group (Table 2).

період меншої кількості рецидивів, метастазів РМЗ та смертей, що відповідно супроводжується зменшенням витрат на проведення другої лінії та підтримуючої терапії в термінальній стадії захворювання, але загальні середні витрати на одну пацієнтку в групі РТД все ж таки вищі, ніж у групі ТД (табл. 2).

FEA differs from standard cost calculations by the fact that it not only compares the expenses for alternative treatment regimens, but also correlates these expenses with clinical effectiveness of the corresponding medical technologies. For this purpose, the cost-effectiveness ratio (CER) and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) are assessed by the cost-effectiveness method.

Таблиця 2. Середні витрати на лікування однієї пацієнтки з метастатичним HER2+ раком молочної залози при використанні альтернативних схем таргетної терапії (перспектива 20 років)

Table 2. The average cost of treating one patient with metastatic HER2+ breast cancer using alternative targeted therapy regimens (20-year perspective)

Вид витрат Cost type	Схема РТД PTD regimen	Схема ТД TD regimen	Δ між схемами РТД та ТД Δ between PTD and TD regimens
Таргетна терапія Targeted therapy	1906415,2	663425,0	1242990,2
Друга лінія ХТ CT second line	53126,2	55503,6	-2377,4
Підтримуюча терапія Supportive therapy	8294,7	11062,4	-2767,8
Корекція побічної дії Side effect correction	220,2	194,3	25,9
Онкомоніторинг Oncological monitoring	2313,3	2332,4	-19,1
Загалом In total	1970369,6	732517,7	1237852,0

ФЕА відрізняється від звичайних розрахунків витрат тим, що не просто порівнює витрати на альтернативні схеми лікування, а співставляє ці витрати з клінічною ефективністю відповідних медичних технологій. З цією метою за методом «витрати – ефективність» визначається показник ефективності витрат CER (англ. *cost-effectiveness ratio*) та інкрементальний показник ефективності витрат ICER (англ. *incremental cost-effectiveness ratio*). Показник CER визначає витрати на одиницю ефективності медичної технології, що аналізується, а ICER показує витрати на додаткову одиницю ефективності при переході з менш ефективної на більш ефективну методику. Метод «витрати – корисність» дозволяє визначити показник CUR (англ. *cost-utility ratio*), що визначає витрати на одиницю корисності аналізованої медичної технології, та інкрементальний показник ICUR (англ. *incremental cost-utility ratio*), що показує витрати на додаткову одиницю корисності. У цьому дослідженні показник CER визначає вартість одного збереженого року життя (одного LYG), а показник CUR – вартість одного збереженого якісного року життя (одного QALY), відповідно показники ICER та ICUR – вартість одного додатково збереженого та якісного року життя у випадку, якщо пацієнтка з МРМЗ як першу лінію таргетної терапії замість схеми ТД буде отримувати схему РТД. Результати розрахунків фармакоекономічних показників представлено в таблиці 3.

Дані, наведені в таблиці 3, показують, що обидві схеми таргетної терапії є досить вартісними, водночас схема РТД більш ефективна, ніж ТД. Вартість одного додаткового року життя, який може отримати пацієнтка з метастатичним HER2+ РМЗ, якщо замість терапії за схемою ТД буде отримувати схему РТД,

The CER determines the cost per unit of efficiency of the medical technology being analyzed, while the ICER shows the cost per additional unit of efficiency when switching from a less efficient method to a more efficient one. The cost-utility method makes it possible to determine the CUR (cost-utility ratio) that counts the cost per unit of utility of the analyzed medical technology, and the incremental cost-utility ratio (ICUR) that shows the cost per additional unit of utility. In this study, the CER calculates the cost of one life year gained (one LYG), while the CUR counts the cost of one quality-adjusted life-year (one QALY); consequently, ICER and ICUR determine the cost of one additional life year gained and quality-adjusted life year if a patient with MBC receives PTD regime as the frontline of targeted therapy instead of TD regime. The calculation data of pharmacoeconomic indicators are presented in Table 3.

The data in Table 3 show that both targeted therapy regimens are quite expensive; at the same time, PTD regimen is more effective than TD one. The cost of 1 additional life year that a patient with metastatic HER2+ breast cancer can gain, undergoing PTD regimen therapy instead of TD regimen, is 710924.6 UAH, the cost of one additional quality-adjusted life-year is 861175.4 UAH.

At present, Ukraine has not defined the amount of funds, which for society is a conditional threshold “willingness to pay” for a new, more effective medical technology (more effective pharmaceutical). At the same time, worldwide this threshold is determined as the amount of triple GDP per capita. The ICER (cost of 1 additional life year) and ICUR (cost of 1 additional quality-adjusted life-year) incremental coefficients, determined by pharmacoeconomic analysis for targeted therapy of metastatic HER2+ breast cancer with pertuzumab

Таблиця 3. Фармакоеконімічні показники при використанні альтернативних схем таргетної терапії у пацієнток із метастатичним HER2+ раком молочної залози (перспектива 20 років)

Table 3. Pharmacoeconomic indicators when using alternative schemes of targeted therapy in patients with metastatic HER2 + breast cancer (perspective 20 years)

Схема терапії Therapy regimen	Середні витрати на 1 пацієнтку Average cost per 1 patient	LYG	QALY	CER	CUR	ICER	ICUR
PTD	1 970 369,6	15,69	9,24	125 610,4	213 309,6	710 924,6	861 175,4
TD	732 517,7	13,95	7,80	52 528,0	93 915,7		

становить 710 924,6 грн, вартість одного додаткового року якісного життя – 861 175,4 грн.

На сьогодні в Україні не визначена сума коштів, що складає для суспільства умовний поріг «готовність платити» за нову, більш ефективну медичну технологію (більш ефективний лікарський препарат). Водночас у більшості країн світу цей поріг визначається у розмірі потрійного ВВП на душу населення. Визначені шляхом фармакоеконімічного аналізу інкрементальні коефіцієнти ICER (вартість 1 додаткового року життя) та ICUR (вартість 1 додаткового року якісного життя) для таргетної терапії метастатичного HER2+ РМЗ з додаванням пертузумабу, у порівнянні зі схемою трастузумаб + доцетаксел менші, ніж умовний поріг «готовності платити», який за даними Міністерства фінансів України на першу половину 2020 р. склав 867 782 грн.

Аналіз чутливості результатів відносно коливань ціни на пертузумаб доводить, що при зменшенні ціни він стає більш економічно доцільним.

Нині наявні дані свідчать про високу клінічну ефективність використання у пацієнтів із метастатичним HER2 позитивним РМЗ таргетної терапії першої лінії з використанням пертузумабу. Висока клінічна ефективність стала аргументом для включення пертузумабу в сучасні міжнародні протоколи лікування пацієнтів із HER2 позитивним РМЗ у схеми неoad'ювантної терапії [19]. Оскільки пертузумаб (препарат «Пер'ета[®]») є достатньо новим лікарським засобом, тривалість спостереження за віддаленими результатами його використання при метастатичному HER2 позитивним РМЗ є ще недостатньою, щоб на ґрунті реальних клінічних даних визначити всі витрати, пов'язані з його використанням. Аналіз подальшого спостереження пацієнтів, що брали участь у дослідженні CLEOPATRA, підтверджує клінічну ефективність та переваги схеми з використанням пертузумабу протягом чотирьох років [11]. Нині проводяться подальші спостереження. Дані стосовно витрат, отриманих у результаті моделювання, можуть бути в подальшому скореговані на ґрунті додаткових досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Таргетний препарат «Пертузумаб» є ефективним лікарським засобом при використанні у пацієнток із метастатичним HER2 позитивним РМЗ.

2. Схема терапії першої лінії пацієнток із метастатичним HER2+ РМЗ із додаванням пертузумабу

compared to the trastuzumab + docetaxel regimen, are lower than the conditional “willingness to pay” threshold, which according to the Ministry of Finance of Ukraine (the first half of 2020) is UAH 867782.

The analysis of sensitivity of the outcomes towards fluctuation of pertuzumab prices proves that as the price decreases, it becomes more cost-effective.

Currently available data suggest high clinical efficiency of providing targeted frontline therapy with pertuzumab to patients with metastatic HER2+ breast cancer. High clinical efficacy has been argued for including pertuzumab into current international treatment protocols for patients with HER2+ breast cancer into neoadjuvant therapy regimens [19]. Since pertuzumab (Perjeta) is rather new pharmaceutical, the long-term follow-up of metastatic HER2+ breast cancer cases with administering pertuzumab is still insufficient to determine all costs associated with its use based on real clinical data. The analysis of further follow-up of patients involved in CLEOPATRA study confirms the clinical efficacy and benefits of pertuzumab regimen for four years [11]. Further observations are currently being made. The cost data obtained via modeling can be later adjusted based on additional research.

CONCLUSIONS

1. Pertuzumab target drug is an effective pharmaceutical when administered to patients with metastatic HER2+ breast cancer.

2. The frontline therapy regimen for patients with metastatic HER2+ breast cancer with pertuzumab being

у порівнянні зі схемою трастузумаб + доцетаксел потребує більших витрат, водночас дозволяє досягти кращих результатів – у перспективі 20 років забезпечує в середньому додатково 1,74 року життя та 1,44 QALY.

3. Фармакоеконімічний аналіз на ґрунті моделювання за методом Маркова та розрахунків методами «витрати – ефективність» та «витрати – корисність» дозволяє вважати додавання пертузумабу (препарат «Пер’ета®») до схеми таргетної терапії першої лінії трастузумаб + доцетаксел у пацієнток з метастатичним HER2 позитивним РМЗ економічно доцільною медичною технологією в чинних умовах охорони здоров’я України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Національний канцер-реєстр України. URL: <https://unci.org.ua/spetsialistam/nacionalnij-kancer-reyestr/>
2. Swain M., Kim S-B., Cortes J. et al. Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA, a randomised Phase 3 study. *The lancet oncology*. 2013. Vol. 14(6). P. 461–471.
3. Керівна настанова із оцінки технологій охорони здоров’я. Київ-МОЗ. 2018. 54 с.
4. Ademi Z., Kim H., Zomer E., Reid C., Hollingsworth B. Overview of pharmacoeconomic modelling methods. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012. Vol. 75(4). P. 944–950.
5. Durkee B., Qian Y., Pollom E. L. et al. Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*. 2016. Vol. 34(9). P. 902–909.
6. Cleary J., Ddungu H., Distelhorst S. R. et al. Supportive and palliative care for metastatic breast cancer: Resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statementq. *The Breast*. 2013. Vol. 22. P. 616–627.
7. Рак молочної залози. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров’я України № 396 від 30.06.2015.
8. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. Version 2. 2017/201 p. URL: http://oncolife.com.ua/doc/nccn/NCCN_Breast_Cancer.pdf
9. Lidgren M. Health Economics of Breast Cancer. 2007. 78 p.
10. Lloyd A., Nafees B., Narewska J., Dewilde S., Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2006. Vol. 95(6). P. 683–690. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603326>
11. Swain M., Baselga J., Kim S. et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 372. P. 724–734.
12. Доцетаксел. Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗУ № 503 від 09.07.2012 р. URL: <http://mozdocs.kiev.ua>

included is more expensive in comparison with trastuzumab + docetaxel regimen; at the same time it makes it possible to achieve better results, i. e. to provide on average extra 1.74 life years and 1.44 QALY in 20-year perspective.

3. Pharmacoeconomic analysis based on Markov model and cost-effectiveness and cost-benefit calculations make it possible to consider pertuzumab (Perjeta®) included into frontline targeted therapy regimen of trastuzumab + docetaxel in patients with metastatic HER2+ breast cancer as an economically feasible medical technology under current health care conditions in Ukraine.

REFERENCES

1. National Cancer Registry of Ukraine. (In Ukrainian). URL: <https://unci.org.ua/spetsialistam/nacionalnij-kancer-reyestr/>
2. Swain M, Kim S-B, Cortes J et al. Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA, a randomised Phase 3 study. *The lancet oncology*. 2013;14(6):461–71. (In English).
3. Guidelines for Health Technology Assessment. Kyiv-Ministry of Health. 2018;54. (In Ukrainian).
4. Ademi Z, Kim H, Zomer E, Reid C, Hollingsworth B. Overview of pharmacoeconomic modelling methods. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;75(4):944–50. (In English).
5. Durkee B, Qian Y, Pollom EL et al. Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*. 2016;34(9):902–9. (In English).
6. Cleary J, Ddungu H, Distelhorst SR et al. Supportive and palliative care for metastatic breast cancer: Resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statementq. *The Breast*. 2013;22:616–27. (In English).
7. Breast cancer. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care. Approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 396 dated 30.06.2015. (In Ukrainian).
8. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. Version 2. 2017;201. (In English). URL: http://oncolife.com.ua/doc/nccn/NCCN_Breast_Cancer.pdf
9. Lidgren M. Health Economics of Breast Cancer. 2007;78. (In English).
10. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2006;95(6):683–90. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603326>
11. Swain M, Baselga J, Kim S et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:724–34. (In English).
12. Docetaxel. Instructions for medical use. Order of the Ministry of Health № 503 dated 09.07.2012. (In Ukrainian). URL: <http://mozdocs.kiev.ua>

13. Пер'ета. Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗУ № 1389 від 22.12.2016 р. URL: <http://mozdocs.kiev.ua>
14. Герцептін. Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗУ № 685 від 07.07.2016 р. URL: <http://mozdocs.kiev.ua>
15. Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 09.12.2020. URL: https://moz.gov.ua/uploads/5/27590-dn_2841_09_12_2020_dod_3.pdf
16. Прейскурант на медичні послуги. Сестринские процедуры. URL: <http://zds.com.ua/medicine/prices>
17. Тарифи на платні медичні послуги, які надаються на договірних засадах у Клінічній лікарні «Феофанія» Державного управління справами. URL: <https://feofaniya.org/wp-content/uploads/2019/11/price.pdf>
18. Bonnefoi H., Litière S., Piccart M. et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Annals of oncology*. 2014. Vol. 25(6). P. 1128–1136.
19. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. Version 2. 2017. 201 p. URL: http://oncolife.com.ua/doc/nccn/NCCN_Breast_Cancer.pdf
13. Periet. Instructions for medical use. Order of the Ministry of Health № 1389 dated 22.12.2016. (In Ukrainian). URL: <http://mozdocs.kiev.ua>
14. Herceptin. Instructions for medical use. Order of the Ministry of Health № 685 dated 07.07.2016. (In Ukrainian). URL: <http://mozdocs.kiev.ua>
15. Register of wholesale prices for medicines as of 09.12.2020. (In Ukrainian). URL: https://moz.gov.ua/uploads/5/27590-dn_2841_09_12_2020_dod_3.pdf
16. Price list for medical services. Nursing procedures. (In Russian). URL: <http://zds.com.ua/medicine/prices>
17. Tariffs for paid medical services provided on a contractual basis in the Clinical Hospital «Feofania» of the State Administration. (In Ukrainian). URL: <https://feofaniya.org/wp-content/uploads/2019/11/price.pdf>
18. Bonnefoi H, Litière S, Piccart M et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Annals of oncology*. 2014;25(6):1128–36. (In English).
19. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. Version 2. 2017;201. (In English). URL: http://oncolife.com.ua/doc/nccn/NCCN_Breast_Cancer.pdf

Перспективи подальших досліджень

Подальші фармакоекономічні дослідження дозвлять економічно обґрунтувати необхідність застосування найсучасніших, але й найдорожчих препаратів.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

Further pharmacoeconomic research will make it possible to commercially substantiate the need for the most modern and at the same time the most expensive medicine.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Мужичук Олексій Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри онкології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

моб.: +38 (050) 583-05-26.

Внесок автора: аналіз отриманих результатів та ефективності використаних препаратів, коригування виконаної роботи.

INFORMATION ON THE AUTHORS

Muzhychuk Oleksii Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of Oncology Department of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

tel.: +38 (050) 583-05-26.

Author contributions: analyzing the obtained outcomes and the efficiency of administered medicine, adjusting the study performed.

Бездітко Наталія Володимирівна – доктор медичних наук, професор кафедри фармакоеконіміки Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Валентинівська, буд. 4, м. Харків, Україна, 61168;

e-mail: bezdetkofarm@gmail.com

моб.: +38 (050) 615-75-02.

***Внесок автора:** статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів та ефективності використаних препаратів.*

Bezditko Natalia Volodymyrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacoeconomics Department of National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine; 4, Valentynivska Str., Kharkiv, Ukraine, 61168;

e-mail: bezdetkofarm@gmail.com

tel.: +38 (050) 615-75-02.

***Author contributions:** statistical data processing, analyzing the obtained outcomes and the efficiency of administered medicine.*