

**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 (PM3) посідає перше місце серед всіх онкологічних захворювань у жінок і є однією з головних причин жіночої смертності в усьому світі, в тому числі і в Україні. Найбільш поганим прогнозом характеризується HER2+ підтип PM3. Таргетний препарат трастузумаб сприяє суттєвому підвищенню 10-річної виживаності пацієнток з HER2+ PM3, але одночасно значно збільшує вартість лікування.

**Мета дослідження.** Оцінка фармакоекономічної доцільності ад'ювантної терапії ранньої стадії HER2+ PM3 трастузумабом (препарат Герцептин®) з позиції української системи охорони здоров'я.

**Матеріали та методи.** Визначення результатів лікування і пов'язаних з ним витрат виконано на підставі аналітичного моделювання за методом Маркова на ґрунті результатів рандомізованого багаточентрового відкритого клінічного дослідження III фази HERA. Часовий горизонт моделі – 10 років. В якості альтернативи трастузумабу розглядалися стандартні схеми ад'ювантної терапії PM3, представлені у чинному Протоколі медичної допомоги хворим на PM3. На ґрунті результатів моделювання за Марковим використані методи «витрати-ефективність» і «витрати-корисність». В якості критерію ефективності використовували роки збереженого 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 визначалась згідно з реєстром МОЗУ станом на 7.08.2019 р. Вартість медичних послуг визначалась 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 препарати альтернативних схем ад'ювантної терапії.

**Результати.** Згідно з моделюванням середня очікувана тривалість життя пацієнток з HER2+ PM3 в групі трастузумабу 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 додаткового 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 використанні в якості ад'ювантної терапії HER2+ PM3 в ранній стадії. Схема ад'ювантної терапії HER2 + PM3 з використанням 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 ґрунті моделювання за методом Маркова та розрахунків методами «витрати-ефективність» та «витрати-корисність» дозволяє вважати використання трастузумабу (препарат Герцептин®) в якості ад'ювантної терапії HER2 + PM3 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  
Kharkiv 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 mortality 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 trastuzumab (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 the basis 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 current 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

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 chemotherapy 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 trastuzumab group was 7.32 years, in the standard chemotherapy group it was 6.43 years. In the trastuzumab group, patients received 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 averaged 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 + breast cancer 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 является одной из главных причин женской смертности во всем мире, в том числе и в Украине. Наиболее неблагоприятным прогнозом характеризуется HER2 + подтип РМЖ. Таргетный препарат трастузумаб способствует существенному повышению 10-летней выживаемости пациенток с HER2 + РМЖ, но одновременно значительно увеличивает стоимость лечения.

**Цель исследования** – оценка фармакоэкономической целесообразности адъювантной терапии ранней стадии HER2+ РМЖ трастузумабом (препарат Герцептин®) с позиции украинской системы здравоохранения.

**Материалы и методы.** Определение результатов лечения и связанных с ним затрат выполнено на основании аналитического моделирования по методу Маркова на основе результатов рандомизированного многоцентрового открытого клинического исследования III фазы HERA. Временной горизонт модели – 10 лет. В качестве альтернативы трастузумабу рассматривались стандартные схемы адъювантной терапии РМЖ, представленные 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 в 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 с HER2 + РМЖ в 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 обеспечивает 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. Инкрементальные 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 эффективностью при использовании в качестве адъювантной терапии HER2 + РМЖ на ранней стадии. Схема адъювантной терапии 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 технологией в условиях здравоохранения Украины на сегодняшний день.

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

Рак молочної залози (РМЗ) на теперішній час посідає перше місце серед усіх онкологічних захворювань у жінок і є однією з головних причин жіночої смертності в усьому світі, в тому числі і в Україні [1]. Серед різних варіантів РМЗ найбільш поганим прогнозом характеризується підтип РМЗ з підвищеною експресією на поверхні пухлинних клітин рецепторів людського епідермального фактора росту 2 типу (HER2). Рецептор HER2 являє собою трансмембранний білок, який відіграє ключову роль у передачі сигналів чинників зростання. У здоровій тканині HER2 передає сигнали, що регулюють проліферацію і виживання клітин, але гіперекспресія HER2 може зумовити злякисну трансформацію клітин, що доведено для РМЗ. HER2-позитивний статус є показником найбільш агресивного перебігу пухлини. Для пацієнтів з HER2-позитивними пухлинами молочної залози на теперішній час в усьому світі застосовуються таргетні анти-HER2-препарати. Одним з таких препаратів є трастузумаб. Це штучно створене моноклональне антитіло. На відміну від стандартних хімотерапевтичних препаратів, які порушують процес розподілу не тільки ракових, але і деяких нормальних клітин організму (епітелію, кишечника та ін.), трастузумаб вибірково блокує HER2 рецептори ракових клітин [2]. У клінічній практиці трастузумаб застосовується з 1998 р., на даний час добре вивчений в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), входить як до європейських, так і до українського стандарту лікування РМЗ [1]. Висока клінічна ефективність таргетних препаратів сприяє суттєвому підвищенню 10-річної виживаності пацієнок з РМЗ, але одночасно значно збільшує вартість лікування [3, 4]. Це пояснює актуальність вивчення фармакоекономічних аспектів використання таргетних препаратів при різних варіантах перебігу РМЗ. Результати деяких фармакоекономічних досліджень, проведених за кордоном, свідчать, що в якості ад'ювантної терапії при ранніх стадіях РМЗ трастузумаб є «затратно-ефективним», тобто забезпечує високу

клінічну ефективність та безпечність лікування в межах економічних можливостей системи охорони здоров'я таких країн, як Канада, Фінляндія, Нідерланди, Італія, США [5-8]. В умовах охорони здоров'я України фармакоекономічний аналіз застосування трастузумабу в ад'ювантній терапії РМЗ в ранній стадії не проводився.

**Мета дослідження** – оцінка фармакоекономічної доцільності ад'ювантної терапії ранньої стадії HER2+ РМЗ трастузумабом (препарат Герцептин®) з позиції української системи охорони здоров'я.

### Матеріали та методи

Визначення результатів лікування і пов'язаних з ним витрат у довгостроковій перспективі виконано на підставі аналітичного моделювання за методом Маркова на ґрунті результатів рандомізованого багаточетрового відкритого клінічного дослідження III фази HERA [9]. Даний підхід узгоджується з європейським досвідом проведення фармакоекономічних досліджень у галузі онкології [10, 11].

Структура моделі Маркова з можливими переходами між різними станами здоров'я, яка використана в даному дослідженні, відповідає міжнародному досвіду фармакоекономічних досліджень схем терапії РМЗ [12] та має наступний вигляд (рис.).

Моделі Маркова складається з 5 станів: «без ознак захворювання» (Б0З), «місцевий рецидив» (МР), «регіональний рецидив» (РР), «метастаз» (М) та «смерть» (С). Марковський цикл складає 1 рік. Умовна когорта складається з 1000 пацієнок. Пацієнти входять у модель у перший день першого курсу ад'ювантної терапії, коли всі вони знаходяться в стані «Б0З». Кожен рік пацієнтки можуть переходити з одного стану в інший або залишатися в тому ж самому стані. Цей процес повторюється до тих пір, доки всі пацієнтки умовно не перейдуть до стану «смерть». При побудові моделі робили наступні припущення: пацієнти, які знаходяться в стані «Б0З», не отримують терапії; при прогресуванні захворювання

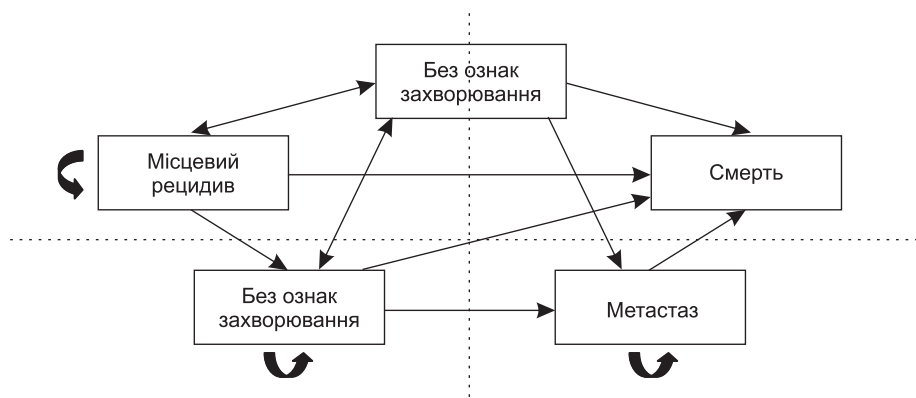


Рис. Структура моделі Маркова



пацієнти отримують другу лінію хіміотерапії (ХТ); при відсутності ефекту від другої лінії ХТ пацієнти отримують загальноприйнятну в міжнародній онкологічній практиці паліативну терапію [13, 14]. В якості альтернативи трастузумабу розглядалися стандартні схеми ад'ювантної терапії РМЗ, представлені у чинному Протоколі медичної допомоги хворим на рак молочної залози [1]: циклофосамід + метотрексат + 5-фторурацил (схема CMF); циклофосамід + доксорубіцин (схема CD); паклітаксел + доксорубіцин (схема PD). Імовірності переходу між різними станами після однорічної ад'ювантної терапії в групах пацієнток, які отримували трастузумаб та стандартні схеми ХТ, взяті з результатів РКД HERA та його подальшого аналізу [9, 15, 16]. Щоб якомога краще оцінити очікувану тривалість життя і таким чином точніше визначити фармако-економічну ефективність кожної схеми терапії, термін спостереження встановлено 10 років (часовий горизонт моделі).

На ґрунті результатів моделювання за Марковим для розрахунку показників витратної ефективності і витратної корисності лікування РМЗ препаратом трастузумаб використані класичні фармако-економічні методи «витрати-ефективність» і «витрати-корисність» [11, 17]. В якості критерію ефективності використовували роки збереженого життя (Life years gained – LYG). Розрахунок LYG для однієї умовної середньостатистичної пацієнтки впродовж одного марківського циклу (рік лікування  $t$ ) проводився за формулою:

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

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 лікування  $t$ .

В якості критерію корисності використовували показник якості життя QALY (quality adjusted life years). Коефіцієнт якості життя пацієнток у різних станах здоров'я визначався на підставі опублікованих даних [18, 19].

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

мако-економічного методу «мінімізації витрат» визначалися найдешевші ліки. Вартість медичних послуг визначалась як найменша ціна відповідних процедур згідно з прейскурантами платних медичних послуг, доступних у відкритому доступі [20, 21]. Витрати на корекцію побічних явищ ХТ також брали до уваги. Частота небажаних побічних явищ, що потребують лікування (III-IV ступеня), для альтернативних схем визначалась відповідно до опублікованих даних РКД [9, 22]. Відповідно до міжнародних рекомендацій при розрахунках загальних витрат застосовували дисконтування на рівні 3 % щорічно. Аналіз чутливості результатів проведено до зміни ціни лікарських препаратів, що входять в альтернативні схеми ад'ювантної терапії ранніх стадій РМЗ, і до зміни ціни на трастузумаб.

### Результати та їх обговорення

Результати Марківського моделювання показали наступне. Середня очікувана тривалість життя пацієнток з HER2+ РМЗ у групі хворих, які отримують ад'ювантну терапію трастузумабом, становить 7,32 років у порівнянні з показником 6,43 років у групі стандартної ХТ. Тобто, ад'ювантна терапія трастузумабом забезпечує додатково 0,89 LYG. Впродовж аналізованого періоду пацієнтки з групи трастузумабу в середньому отримують 6,72 QALY у порівнянні з 5,80 QALY у групі стандартної ХТ, тобто ад'ювантна терапія трастузумабом забезпечує додатково 0,92 QALY.

Позитивна різниця між показниками ефективності (LYG) та корисності (QALY) у групі пацієнток, які отримують ад'ювантну терапію з трастузумабом у порівнянні зі стандартними схемами ХТ, пояснюється доведеним позитивним впливом трастузумабу на такий важливий клінічний показник, як відповідь пухлини на хіміотерапію, що супроводжується збільшенням показників загальної виживаності (OS) та виживаності без ознак захворювання (DFS) [4, 9]. Достовірно кращі результати щодо гальмування пухлинного процесу безпосередньо після ад'ювантної терапії трастузумабом сприяють зменшенню ризику рецидивів, метастазів та, відповідно, зменшують смертність, подовжують тривалість життя пацієнтів з РМЗ і сприяють підвищенню її якості.

При розрахунках витрат з урахуванням часового горизонту моделі 10 років загальні витрати за весь період у групі трастузумабу склали в середньому 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 суттєвого зменшення витрат на другу лінію ХТ та підтримуючу терапію в термінальній стадії захворювання. Це пов'язано зі значно меншою кіль-

Таблиця 1

**Середні витрати на лікування пацієнток з HER2+ раком молочної залози  
(перспектива 10 років)**

Вид витрат	Ад'ювантна терапія з трастузумабом	Стандартна ад'ювантна хіміотерапія
1 рік		
Ад'ювантна терапія	574970,6	19960,0
Медичні послуги (моніторинг стану пацієнта, госпіталізація)	1849,3	737,6
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, госпіталізація)	514,8	
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)**

Когорта пацієнтів	Середні витрати на 1 пацієнтку	LYG	QALY	CER	CUR	ICER	ICUR
Ад'ювантна терапія з трастузумабом	627115,5	7,32	6,72	85635,4	93265,2	140833,8	136088,8
Стандартна ад'ювантна хіміотерапія	501939,6	6,43	5,8	78010,4	86478,8		

кістю рецидивів, метастазів та смертей після використання у пацієнток з HER2+ РМЗ трастузумабу в порівнянні зі стандартною ХТ. Зменшення кількості пацієнток, які потребують другої лінії ХТ та підтримуючої терапії в термінальній стадії захворювання, сприяє зниженню загальних витрат на їх лікування.

Результати розрахунків фармакоекономічних показників представлені в табл. 2. Як свідчать наведені дані, ад'ювантна терапія пацієнток з HER2+ РМЗ з використанням трастузумабу (препарат Герцептин®) у порівнянні зі стандартною ад'ювантною ХТ потребує додатково 125176,0 грн та забезпечує додатково 0,89 LYG і 0,92 QALY на кожен пацієнтку. Інкрементальні коефіцієнти ICER (вартість 1 додаткового року життя) та ICUR (вартість 1 додаткового року якісного життя) складають відповідно 140833,8 грн та 136088,8 грн.

На теперішній час в Україні не визначена сума коштів, що складає для суспільства умовний поріг «готовність платити» за нову, більш ефективну медичну технологію (більш ефективний лікарський препарат). В той же час у більшості країн світу цей поріг визначається у розмірі потрібного ВВП на душу населення.

Визначені шляхом фармакоекономічного аналізу інкрементальні коефіцієнти ICER (вартість 1 додаткового року життя) та ICUR (вартість 1 додаткового року якісного життя) для ад'ювантної терапії РМЗ трастузумабом у порівнянні зі стандартними схемами хіміотерапії суттєво менші, ніж умовний поріг «готовності платити» (потрійний ВВП на душу населення), який за даними Мінфіну України на 2018 р. склав 252576 грн.

Отримані результати підтверджуються даними щодо економічної доцільності використання трастузумабу в якості ад'ювантної терапії РМЗ в умовах інших країн – Канади, Фінляндії, Нідерландів, Італії, США [5-8].

Аналіз чутливості результатів відносно коливань ціни на трастузумаб показав, що він не перевищує умовну межу «готовність платити» навіть при підвищенні ціни на 30 %.

#### ВИСНОВКИ

1. Таргетний препарат трастузумаб є лікарським засобом з доведеною ефективністю при використанні в якості ад'ювантної терапії HER2+ РМЗ в ранній стадії.

2. Схема ад'ювантної терапії HER2 + РМЗ з використанням трастузумабу у порівнянні зі стан-

дартною схемою ад'ювантної терапії HER2 + по-требує більших витрат, що в той же час дозволяє досягти кращих результатів – в перспективі 10 років забезпечує в середньому додатково 0,89 років життя та 0,92 QALY.

3. Фармакоекономічний аналіз на ґрунті моделювання за методом Маркова та розрахунків

методами «витрати-ефективність» та «витрати-корисність» дозволяє вважати використання трастузумабу (препарат Герцептин®) в якості ад'ювантної терапії HER2 + РМЗ в ранній стадії економічно доцільною медичною технологією в чинних умовах охорони здоров'я України.

**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 неoadъювантной 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). – P. 1185–1205. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32616-2](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. Turunen // 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. O'Relli, C. 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, C. 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 statement / 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 Institute 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](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. Фармакоэкономика: навч. посібник для студ. вищ. навч. закл. / за ред. проф. Л. В. Яковлевої. – 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, M. 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, H. Ghaderi et al. // Global J. of Health Sci. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 98–106. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n1p98>
20. Прейскурант на медичинські послуги. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://med.interpipe.biz/price>
21. Прейскурант на медичинські послуги. [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](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). Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy.
2. *Hertseptin. Instruksiia dlia medychnoho zastosuvannia. Nakaz MOZU № 685 vid 07.07.2016 r.* (2016). Available at: <http://mozdocs.kiev.ua>



3. Kосторов, 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>
4. 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 Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*, 389(10075), 1195–1205. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32616-2)
5. 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>
6. 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>
7. Purmonen, T. T., Pänkäläinen, E., Turunen, J. H. O., Asseburg, C., & Martikainen, J. A. (2011). 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. *Acta Oncologica*, 50(3), 344–352. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2011.553841>
8. 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>
9. 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. <https://doi.org/10.1056/nejmoa052306>
10. 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>
11. Lidgren, M. (2007). *Health Economics of Breast Cancer*. Stockholm, 78.
12. 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>
13. 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>
14. 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>
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. (2005). *The Lancet*, 366(9503), 2087–2106. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67887-7)
16. Dedes, K., Szucs, T., Imesch, P., Fedier, A., Fehr, M., & Fink, D. (2007). Cost-effectiveness of trastuzumab in the adjuvant treatment 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>
17. Yakovlievoi, L. V. (2009). *Farmakoeconomika. Navchalnyi posibnyk dlia studentiv vyshchykh navchal-nykh zakladiv*. Vinnytsia: Nova knyha, 208.
18. 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 Treatment*, 117(2), 305–317. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0294-9>
19. Aboutorabi, A., Hadian, M., Ghaderi, H., Salehi, M., & Ghiasipour, M. (2014). Cost-Effectiveness Analysis of Trastuzumab in the Adjuvant Treatment for Early Breast Cancer. *Global Journal of Health Science*, 7(1), 98–106. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n1p98>
20. *Preiskurant na medycinskie uslugi*. (n.d.). Available at: <http://med.interpipe.biz/price>
21. *Preiskurant na medycinskie uslugi*. (n.d.). Available at: <http://zds.com.ua/medicine/prices>
22. 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](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 фармакоеконіміки, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0003-0274-2203>). E-mail: [ph-econom@nuph.edu.ua](mailto:ph-econom@nuph.edu.ua)

**Бездітко Н. В.**, 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](mailto:ph-econom@nuph.edu.ua)

**Бездітко Н. В.**, доктор медичних наук, професор кафедри фармакоеконіміки, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0003-0274-2203>). E-mail: [ph-econom@nuph.edu.ua](mailto:ph-econom@nuph.edu.ua)

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

**Мужичук О. В.**, Doctor of Medicine (Dr. habil.), associate professor, professor of the Oncology Department, Kharkiv National Medical University (<https://orcid.org/0000-0002-7571-2606>). E-mail: [alexmuzhychuk@gmail.com](mailto:alexmuzhychuk@gmail.com)

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

Адреса для листування: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра фармакоеконіміки НФаУ. Тел. +38(0572) 65-88-95. E-mail: [ph-econom@nuph.edu.ua](mailto: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](mailto:ph-econom@nuph.edu.ua)

Адрес для переписки: 61168, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4, кафедра фармакоеконіміки НФаУ. Тел. +38(0572) 65-88-95. E-mail: [ph-econom@nuph.edu.ua](mailto:ph-econom@nuph.edu.ua)