

УДК 618.11-006.6

<https://doi.org/10.24959/cphj.20.1522>**Н. В. Бездітко, О. В. Мужичук***Національний фармацевтичний університет, Україна
Харківський національний медичний університет, Україна*

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ ОЛАПАРИБУ (ПРЕПАРАТУ ЛІНПАРЗА®) ДЛЯ ПІДТРИМУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ BRCA-МУТОВАНИМ ЧУТЛИВИМ ДО ПРЕПАРАТІВ ПЛАТИНИ РЕЦИДИВУЮЧИМ РАКОМ ЯЄЧНИКІВ

Серед жінок однією з розповсюджених локалізацій злоякісних пухлин є рак яєчників (РЯ). Ідентифіковано два гени, мутації в яких призводять до виникнення спадкових форм раку грудної залози і раку яєчника – BRCA1 і BRCA2. Жінки з BRCA-асоційованим РЯ краще реагують на таргетні ліки та на тлі специфічного лікування мають кращі показники виживаності. Таргетними ліками для терапії BRCA-мутованого РЯ є специфічні інгібітори ферментів групи полі-(АДФ-рибоза)-полімерази (PARP). На теперішній час єдиним інгібітором PARP, зареєстрованим в Україні, є олапариб (препарат Лінпарза®, AstraZeneca, Велика Британія).

Мета дослідження. Оцінка економічної доцільності підтримуючої таргетної терапії олапарибом (препаратом Лінпарза®) пацієнтів з BRCA-мутованим платиначутливим рецидивуючим РЯ (BRCA-МПЧ РЯ) з позицій української системи охорони здоров'я.

Матеріали та методи. Визначення результатів лікування і пов'язаних з ним витрат виконано на підставі аналітичного моделювання методом Маркова на ґрунті результатів рандомізованого багатоцентрового відкритого клінічного дослідження II фази D0810C0019-Study 19. Часовий горизонт моделі – 15 років. Порівнювали клінічну ефективність і безпеку олапарибу та плацебо (стратегія WW) в якості підтримуючої терапії пацієнтів із BRCA-МПЧ РЯ. 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 враховувалась вартість корекції побічних явищ хіміотерапії. Дисконтування визначено на рівні 5 % щорічно. Аналіз чутливості результатів проведено до ціни та дози олапарибу та горизонту спостереження.

Результати. Згідно з моделюванням середня очікувана тривалість збереженого життя пацієнток з BRCA-мутованим платиначутливим рецидивуючим РЯ при використанні в якості підтримуючої протипухлинної терапії олапарибу (препарату Лінпарза®) становить 4,8 LYG в порівнянні з 2,56 LYG в групі, де застосовується стратегія WW. Стратегія підтримуючої терапії з олапарибом надає пацієнтові 3,61 роки якісного життя у порівнянні з 1,87 роками в групі WW. Таким чином, застосування олапарибу надає пацієнтові можливість мати додатково 2,24 роки життя та 1,74 додаткових QALY. Загальні витрати за модельований період у групі олапарибу склали в середньому 1893410,7 грн, а в групі WW – 47466,9 грн. Інкрементальні коефіцієнти ICER (вартість 1 додаткового року життя) та ICUR (вартість 1 додаткового року якісного життя) склали відповідно 824564,4 грн та 1063162,2 грн.

Висновки. Фармакоекономічний аналіз на ґрунті моделювання за методом Маркова та розрахунків методами «витрати-ефективність» та «витрати-корисність» показав, що олапариб (препарат Лінпарза®) є високоефективним засобом у лікуванні BRCA-мутованого платиначутливого рецидивуючого РЯ, який майже вдвічі збільшує термін виживаності пацієнтів без ознак рецидивування. В той же час олапариб є високовартісним препаратом. Перехід половини пацієнтів з BRCA-мутованим платиначутливим рецидивуючим РЯ зі стратегії «дивитися і чекати» на лікування олапарибом щорічно потребує додаткових витрат у розмірі 10548250,3 грн.

Ключові слова: фармакоекономіка; рак яєчників; PARP-інгібітори; олапариб; Лінпарза®

N. V. Bezdetko, O. V. Muzhychuk*National University of Pharmacy, Ukraine
Kharkiv National Medical University, Ukraine*

The pharmacoeconomic analysis of olaparib (Linparza®) application for the supporting therapy of patients with BRCA-mutated platinum-sensitive recurrent ovarian cancer

Among women, one of the common localizations of malignant tumors is ovarian cancer (OC). Two genes have been identified, and their mutations lead to hereditary forms of breast and ovarian cancer – BRCA1 and BRCA2. Women with BRCA-associated OC respond better to targeted drugs and have better survival rates against specific treatments. Targeted drugs for the treatment of BRCA-mutated OC are specific inhibitors of enzymes of the group poly-(ADP-ribose) polymerase (PARP). Currently, the only PARP inhibitor registered in Ukraine is olaparib (Linparza® drug, AstraZeneca, United Kingdom).

Aim. To assess the economic feasibility of the targeted olaparib therapy (Linparza® drug) for patients with BRCA mutated platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (BRCA-MPS ROC) from the standpoint of the Ukrainian healthcare system.

Materials and methods. Determination of treatment outcomes and associated costs was performed using Markov analytical modeling based on the results of a randomized multicenter, open-label phase II clinical trial D0810C0019-Study 19.

The model time horizon is 15 years. Clinical efficacy and safety of olaparib and placebo (WW strategy) were compared as the supportive therapy for patients with BRCA-MPS ROC. Based on the results of Markov simulation the methods of “cost-effectiveness” and “cost-utility” were used. Years of the saved life (LYG) were used as a criterion of efficiency. The QALY index was used as a criterion of utility. The cost of direct medical expenses, which structure was determined in accordance with the current Protocol, was taken into account. The cost of medical treatment was determined according to the register of the Ministry of Health of Ukraine as of 7.08.2019. The cost of medical services was determined according to the available price lists. The cost of correction of side effects of the chemotherapy was also considered. Discounting was determined at the level of 5 % annually. The sensitivity analysis of the results was performed on the price and dose of olaparib and the observation horizon.

Results. According to the simulation, the average life expectancy of patients with BRCA mutated platinum-sensitive recurrent ovarian cancer when using olaparib (Linparsa® drug) as a supportive antitumor therapy is 4.8 LYG compared to 2.56 LYG in the WW strategy group. The olaparib supportive care strategy provides the patient with 3.61 years of quality of life compared to 1.87 years in the WW group. Thus, the use of olaparib provides the patient with an additional 2.24 years of life and 1.74 additional QALY. The total costs for the simulated period in the group of olaparib averaged 1893410.7 UAH, and in the WW group – 47466.9 UAH. The incremental coefficients of ICER (cost of 1 additional year of life) and ICUR (cost of 1 additional year of quality life) amounted to 824564,4 UAH, and 1063162.2 UAH, respectively.

Conclusions. The pharmacoeconomic analysis based on Markov modeling and cost-effectiveness and cost-utility calculations has shown that olaparib (Linparsa® drug) is highly effective in the treatment of BRCA-mutated platinum-sensitive recurrent ovarian cancer; it almost doubles the patients' survival without recurrence. At the same time, olaparib is an expensive drug. The transition of half of the patients with BRCA-mutated platinum-sensitive recurrent ovarian cancer from the “watch-and-wait” strategy to the treatment with olaparib requires an additional annual cost of 10,548,250.3 UAH.

Key words: pharmacoeconomics; ovarian cancer; PARP-inhibitors; olaparib; Linparsa®

Н. В. Бездетко, А. В. Мужичук*

Національний фармацевтичний університет, Україна

*Харківський національний медичний університет, Україна**

Фармакоэкономический анализ применения олапариба (препарата Линпарза®) для поддерживающей терапии пациентов с BRCA-мутированным чувствительным к препаратам платины рецидивирующим раком яичников

Среди женщин одной из распространенных локализаций злокачественных опухолей является рак яичников (РЯ). Идентифицированы два гена, мутации в которых приводят к возникновению наследственных форм рака молочной железы и рака яичников – BRCA1 и BRCA2. Женщины с BRCA-ассоциированным РЯ лучше реагируют на таргетные препараты и на фоне специфического лечения имеют лучшие показатели выживаемости. Таргетными лекарствами для терапии BRCA-мутированного РЯ являются специфические ингибиторы ферментов группы поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). В настоящее время единственный ингибитор PARP, зарегистрированный в Украине, олапариб (препарат Линпарза®, AstraZeneca, Великобритания).

Цель исследования. Оценка экономической целесообразности поддерживающей таргетной терапии олапарибом (препаратом Линпарза®) пациентов с BRCA-мутированным платиночувствительным рецидивирующим РЯ (BRCA-МПЧ РЯ) 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 базе результатов рандомизированного многоцентрового открытого клинического исследования II фазы D0810C0019-Study 19. Временной горизонт модели – 15 лет. Сравнивали клиническую эффективность и безопасность олапариба и плацебо (стратегия WW) в качестве поддерживающей терапии пациентов с BRCA-МПЧ РЯ. На основе результатов моделирования по Маркову использованы методы «затраты-эффективность» и «затраты-полезность». В качестве критерия эффективности рассматривали годы сохраненной жизни (LYG), а критерия полезности – показатель QALY. Учитывали стоимость прямых медицинских затрат, структура которых определялась в соответствии с действующим Протоколом. Стоимость ЛП определяли согласно реестру МЗУ по состоянию на 7.08.2019. Стоимость медицинских услуг определялась согласно имеющимся прейскурантам. Также учитывали стоимость коррекции побочных явлений химиотерапии. Дисконтирование определено на уровне 5 % ежегодно. Анализ чувствительности результатов проведен к цене и дозе олапариба и горизонту наблюдения.

Результаты. Согласно моделированию средняя ожидаемая продолжительность сохраненной жизни пациенток с BRCA-МПЧРЯ при использовании в качестве поддерживающей противоопухолевой терапии олапариба (препарат Линпарза®) составляет 4,8 LYG по сравнению с 2,56 LYG в группе, где применяется стратегия WW. Стратегия поддерживающей терапии с олапарибом дает пациенту 3,61 года качественной жизни по сравнению с 1,87 года в группе WW. Таким образом, применение олапариба дает возможность получить дополнительно 2,24 года жизни и 1,74 дополнительных QALY. Общие расходы за моделируемый период в группе олапариба составили в среднем 1893410,7 грн, в группе WW – 47466,9 грн. Инкрементальные коэффициенты ICER (стоимость 1 дополнительного года жизни) и ICUR (стоимость 1 дополнительного года качественной жизни) составили соответственно 824564,4 грн и 1063162,2 грн.

Выводы. Фармакоэкономический анализ на основе моделирования по Маркову и расчетов методами «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» показал, что олапариб (препарат Линпарза®) является высокоэффективным средством для лечения BRCA-мутированного платиночувствительного рецидивирующего РЯ, который почти вдвое увеличивает срок выживаемости пациентов без признаков рецидивирования. В то же время олапариб является дорогостоящим препаратом. Переход половины пациентов с BRCA-мутированным рецидивирующим РЯ со стратегии «смотреть и ждать» на лечение олапарибом требует ежегодно дополнительных расходов в размере 10548250,3 грн.

Ключевые слова: фармакоэкономика; рак яичников; PARP-ингибиторы; олапариб; линпарза®

У сучасному світі онкологічні захворювання є однією з провідних медико-соціальних проблем. Серед жінок однією з розповсюджених локалізацій злоякісних пухлин є рак яєчників (РЯ). За даними Міжнародного агентства з вивчення раку у світі кожен рік реєструється більше 160 тисяч нових випадків РЯ, більше 100 тис. жінок помирають від цієї хвороби. П'ятирічна виживаність хворих на РЯ не перевищує 35-40 % [1]. В Україні в 2018 р. було виявлено 3525 жінок з РЯ, більшість з яких була працездатного та репродуктивного віку. Серед причин смерті від онкологічних захворювань у жінок РЯ на теперішній час посідає 5-те місце [2].

На сьогоднішній день ідентифіковано два гени, мутації в яких призводять до виникнення спадкових форм раку грудної залози і раку яєчників – BRCA1 і BRCA2 (від BReast CAncer – рак грудної залози) [3]. Така мутація стає причиною розвитку РЯ у 10-15 % випадків [4]. У носіїв мутованих генів РЯ розвивається в більш молодому віці, але характеризується більш сприятливим перебігом. Порівняно з жінками, які не мають мутацій генів BRCA1/2, жінки з BRCA-асоційованим РЯ краще реагують на таргетні ліки та на тлі специфічного лікування мають кращі показники виживаності [1, 5].

Таргетними ліками, які розроблені останнім часом для терапії РЯ, що асоціюється з мутаціями BRCA1/2, є специфічні інгібітори ферментів групи полі-(АДФ-рибоза)-полімерази (PARP). На теперішній час єдиним інгібітором PARP, зареєстрованим в Україні, є олапариб (препарат Лінпарза®, AstraZeneca, Велика Британія). Лінпарза® – це потужний інгібітор полі-(АДФ-рибози)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних пухлинних клітин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними препаратами хімотерапії. Клінічна ефективність олапарибу та найменша порівняно з іншими PARP-інгібіторами токсичність цього препарату доведені результатами кількох РКД з їх подальшим аналізом та підтверджені результатами систематичних оглядів та мета-аналізів [6-10].

Фармакоекономічні дослідження, проведені за кордоном, показали, що підвищення клінічної ефективності при переведенні пацієнтів з BRCA-мутованим платиночутливим рецидивуючим РЯ (BRCA-МПЧ РЯ) зі стратегії «Watch and wait» («дивитися і чекати», WW) на лікування олапарибом під час стабілізації пухлинного процесу після лікування препаратами платини потребує додаткових витрат. Розмір цих витрат та їх прийнятність щодо бюджету системи охорони здоров'я суттєво відрізняються в різних країнах [11, 12]. В умовах охорони здоров'я України фармакоекономічний аналіз (ФЕА) використання

олапарибу (препарату Лінпарза®) в якості підтримуючої терапії пацієнтів із BRCA-МПЧ РЯ не проводився.

Мета дослідження – оцінка економічної доцільності підтримуючої таргетної терапії олапарибом (препаратом Лінпарза®) пацієнтів з BRCA-мутованим платиночутливим рецидивуючим РЯ з позиції української системи охорони здоров'я.

Матеріали та методи

Моделювання ефективності витрат проведено методом Маркова з точки зору національної системи охорони здоров'я України у відповідності до чинної настанови МОЗУ щодо оцінки технологій охорони здоров'я [13]. В якості альтернативних варіантів підтримуючої терапії пацієнтів із BRCA-МПЧ РЯ розглядали дві тактики лікування, а саме: олапариб (препарат Лінпарза®) 400 мг два рази на день (схема OI) та плацебо два рази на день (схема WW).

Пошук відомостей про порівняльну клінічну ефективність і безпеку олапарибу та плацебо в якості підтримуючої терапії пацієнтів із BRCA-МПЧ РЯ проведено в міжнародних базах даних доказової медицини – Cochrane Library, PubMed, Medline, Embase, NICE за ключовими словами: олапариб, рак яєчників, BRCA мутований рак яєчників. За результатами пошуку для моделювання за Марковим обрано рандомізоване багатоцентрове відкрите клінічне дослідження II фази D0810C0019-Study 19, в якому за участю 265 пацієнтів проведено пряме порівняння олапарибу та плацебо як підтримуючої терапії BRCA-МПЧ РЯ [14].

Використана структура моделі Маркова з можливими переходами між різними станами здоров'я наведена на рисунку. Вона відповідає міжнародному досвіду фармакоекономічних досліджень схем терапії РЯ [15].

Моделюється перехід гіпотетичної когорти пацієнтів (1000 осіб) через три стани здоров'я – «без прогресування» (БП), тобто без ознак захворювання після хімотерапії, «прогресування» (П), під час якого використовується наступна лінія хімотерапії (2-га та 3-тя лінія) і «смерть» (С), перед якою пацієнт отримує підтримуючу передсмертну терапію. Усі пацієнти входять у модель у стані БП. Марківський цикл складає 1 місяць. Термін спостереження становить 15 років. Вірогідності переходу з одного стану до іншого взяті з опублікованих даних щодо аналізу дослідження Study 19 [16].

При побудові моделі робили наступні припущення: пацієнти, які знаходяться в стані БП, отримують одну зі стратегій терапії (OI або WW) до моменту прогресування, максимально впродовж року; при прогресуванні захворювання

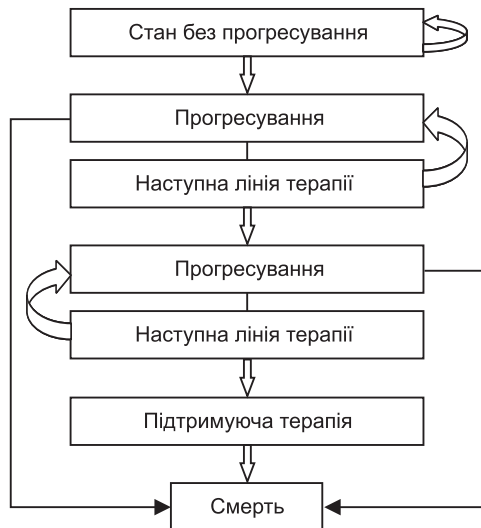


Рис. Структура моделі Маркова

пацієнти отримують другу/третю лінію хіміотерапії; при відсутності ефекту від другої/третьої лінії ХТ пацієнти отримують загальноприйнятту в міжнародній онкологічній практиці паліативну терапію [17]. Схема другої та третьої лінії ХТ визначена відповідно до чинного Протоколу [18], даних дослідження Study 19 і його подальшого аналізу [16, 19].

Структура витрат визначена відповідно до чинного Протоколу [18]. Враховано вартість прямих медичних витрат, а саме: вартість лікарських препаратів (ЛП), що входять до складу схем, вартість процедури введення ЛП, витрати на госпіталізацію/денний стаціонар, вартість систематичних оглядів онколога для моніторингу можливого рецидиву, вартість корекції побічних явищ протипухлинної терапії.

Згідно з положеннями Протоколу також бралось до уваги наступне: тестування на експресію BRCA вже було проведено до початку хіміотерапії, пероральний прийом олапарибу можливий в амбулаторних умовах, процедура введення карбоплатину, гемцитабіну та доксорубіцину проводиться лише під наглядом лікаря та потребує обов'язкової госпіталізації в спеціалізованій стаціонар [20], лікування доксорубіцином необхідно проводити при суворому гематологічному та кардіологічному контролі [20], пацієнти потребують обстеження онколога щомісячно [18]. В якості другої лінії терапії після олапарибу пацієнти отримують одну з трьох схем (Carboplatin або Carboplatin + Gemcitabine або Carboplatin + Doxorubicin) [14, 18]. З урахуванням цього факту при проведенні ФЕА вартість другої лінії приймалась як середня ціна цих трьох схем. В якості третьої лінії терапії розглядалось використання тенотекану, що відповідає дослідженню Study-19 [14].

Вартість ЛП визначалась згідно з реєстром МОЗу станом на 1.08.2019 р. [21]. Вартість діагностичних та лікувальних процедур визначалась відповідно до наявних у вільному доступі преїскурантів платних медичних послуг, що надаються ліцензованими медичними установами [22], оскільки на теперішній час єдиної державної ціни на діагностичні та лікувальні медичні процедури не існує. При розрахунках витрат рівень дисконтування приймали за 5 % щорічно.

З урахуванням результатів моделювання методом Маркова використовували класичні методи ФЕА «витрати-ефективність» і «витрати-корисність» [23]. При використанні методу «витрати-ефективність» як критерій ефективності обрали роки збереженого життя (Life years gained – LYG) та розраховували показник ефективності витрат CER (англ. cost-effectiveness ratio) і інкрементальний показник ефективності витрат ICER (англ. incremental cost-effectiveness ratio). CER визначав витрати на один рік життя, а ICER – на один додатковий рік життя пацієнта з BRCA-МПЧ РРЯ при використанні схем OI та WW.

При використанні методу «витрати-корисність» як критерій корисності застосовували показник якості життя QALY та розраховували показник ефективності витрат CUR (англ. cost-utility ratio) і інкрементальний показник ефективності витрат ICUR (англ. incremental cost-utility ratio), що визначають відповідно витрати на один рік якісного життя та на один додатковий рік якісного життя (один додатковий QALY) пацієнта з BRCA-МПЧ РРЯ при використанні схем OI та WW. Коефіцієнт якості життя пацієнток з РРЯ в різних станах здоров'я визначався на підставі опублікованих даних NICE [15].

Аналіз чутливості було проведено до ціни та дози досліджуваного ЛП олапарибу та горизонту спостереження.

Результати та їх обговорення

Марківське моделювання показало, що середня очікувана тривалість збереженого життя в групі пацієнтів з РЯ, які після досягнення стабілізації процесу в якості підтримуючої протипухлинної терапії отримують олапариб (препарат Лінпарза®), становить 4,8 LYG в порівнянні з 2,56 LYG в групі, де застосовується стратегія WW. Таким чином, застосування олапарибу надає пацієнтові можливість отримати додатково 2,24 роки життя.

Відповідно до результатів моделювання при використанні олапарибу пацієнт отримує 3,61 роки якісного життя у порівнянні з 1,87 роком у групі WW, тобто 1,74 додаткових QALY.

Позитивна різниця між головними кінцевими показниками ефективності дії лікарських препаратів характеризується додатковою кількістю

Таблиця

Середні витрати на лікування однієї пацієнтки з BRCA-мутованим платиначутливим рецидивуючим раком яєчників (перспектива 15 років)

Вид витрат	Стратегія з олапарибом	Стратегія WW
Терапія олапарибом	1845528	
Друга лінія хіміотерапії	9368,3	18538,1
Третя лінія хіміотерапії	404,0	807,6
Моніторинг стану пацієнта (онкомоніторинг, кардіомоніторинг)	18807,2	47 466,9
Підтримуюча терапія	18618,1	19692,5
Корекція побічної дії	511,9	36,2
Разом	1 893 410,7	47 466,9

років життя (LYG) та додатково отриманими роками якісного життя (QALY) в групі олапарибу в порівнянні зі схемою WW, що пояснюється суттєвим впливом олапарибу на такий клінічний показник, як відповідь пухлини на терапію та, відповідно, на показники PFS (виживання без прогресування) та OS (загальне виживання) [15, 16, 19].

Середні витрати на одного пацієнта з урахуванням часового горизонту моделювання складуть у групі олапарибу 1893410,7 грн, а в групі WW – 47466,9 грн. Суттєво більша вартість лікування пацієнтів BRCA-МПЧ РРЯ за схемою з олапарибом у порівнянні з тактикою WW впродовж першого року в подальшому певною мірою компенсується за рахунок зменшення витрат на другу та третю лінію хіміотерапії, на підтримуючу терапію в термінальній стадії захворювання. Але суттєва різниця у витратах залишається (таблиця).

На наступному етапі дослідження були розраховані показники ефективності та корисності витрат при використанні альтернативних схем підтримуючої протипухлинної терапії BRCA-МПЧ РРЯ. Вартість одного збереженого року життя (показник CER) для пацієнтки з BRCA-МПЧ РРЯ при використанні олапарибу в якості стратегії підтримуючої терапії після досягнення стабілізації процесу складає в середньому 394366,9 грн, при використанні стратегії WW – 18524,0 грн. Інкрементальний коефіцієнт ICER (вартість 1 додаткового року життя) для пацієнтки з BRCA-МПЧ РРЯ при використанні олапарибу замість стратегії WW складе 824564,4 грн.

Вартість одного якісного року життя (показник CUR) для пацієнтки з BRCA-МПЧ РРЯ для зазначених альтернативних стратегій підтримуючої терапії відповідно складає в середньому 524497,7 грн та 25333,6 грн. Коефіцієнт ICUR (вартість 1 додаткового року якісного життя) при заміні стратегії WW на олапариб складе 1063162,2 грн.

Аналіз впливу на бюджет проведено для визначення додаткових витрат бюджету, які можуть

виникнути при переході в лікуванні пацієнток з BRCA-МПЧ РРЯ від стратегії WW («дивитися і чекати») на олапариб. Кількість пацієнток, яким у перспективі може бути показане лікування олапарибом, оцінювалося на підставі національних епідеміологічних даних та літературних джерел [6, 24]. Результати розрахунків з урахуванням дисконтування показали, що щорічні додаткові витрати, пов'язані з переходом від стратегії WW на олапариб, складуть від 10548250,3 грн до 21096500,6 грн залежно від того, яка частка пацієнток буде переведена на нову стратегію лікування (50 % або 100 %).

Аналіз чутливості результатів проведено стосовно декількох параметрів дослідження: відносно горизонту дослідження (при моделюванні перебігу онкологічних захворювань прийняті різні горизонти економічної доцільності – 5, 10, 15 років); відносно дозування олапарибу (400 мг або 300 мг з урахуванням того факту, що є підтвердження ефективності олапарибу у хворих з РРЯ в дозі 300 мг) [25]; відносно коливань ціни на олапариб, оскільки саме ціна препарату займає суттєву частку в структурі витрат на підтримуючу терапію хворих з РРЯ.

Результати аналізу чутливості показали, що дозування препарату, як і його ціна, суттєво впливають на показники економічної доцільності використання олапарибу у пацієнтів з BRCA-МПЧ РРЯ. Зменшення дози олапарибу на 25 % або зниження на 20 % ціни на препарат зменшують показник ICER на 25 %, а показник ICUR – на 35 %.

ВИСНОВКИ

Фармакоекономічний аналіз на ґрунті моделювання методом Маркова та розрахунків методами «витрати-ефективність» та «витрати-корисність» показав, що олапариб (препарат Лінпарза®) є високоефективним засобом у лікуванні BRCA-мутованого платиначутливого рецидивуючого РЯ, який майже вдвічі збільшує термін виживаності пацієнтів без ознак рецидивування. В той же час олапариб є високовартісним

препаратом. Перехід половини пацієнтів з BRCA-мутованим платиначутливим рецидивуючим РЯ зі стратегії «дивитися і чекати» на лікування

олапарибом потребує щорічно додаткових витрат у розмірі 10548250,3 грн.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Рибін, А. І. Оптимізація медикаментозного лікування хворих на рак яєчників: медико-біологічні основи прогнозування та подолання платиначутливості: дис. ... д-ра мед. наук. 14.01.07 / А. І. Рибін. – К., 2018. – 354 с. <http://uncpi.org.ua/wp-content/uploads/2014/11/dis-Рибін-А.І.pdf>
2. Центр медичної статистики МОЗ України. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>
3. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes / R. Ferla, V. Calò, S. Cascio et al. // *Ann. Oncol.* – 2007. – Suppl. 6 – P. 93–98. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm234>
4. Оценка генетического риска развития рака яичника — мутации генов BRCA1 и BRCA2 в Андижанской области / Д. З. Мамарасулова, Я. С. Мамадалиева, З. А. Ергашева, Ю. Д. Азизов // *Клин. онкол.* – 2016. – № 2. – С. 37–39.
5. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer / K. Bolton, G. Chenevix-Trench, C. Goh et al. // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307. – P. 382–390. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.20>
6. Хохлова, С. В. PARP-ингибиторы при раке яичников: профиль токсичности / С. В. Хохлова, О. А. Шилкина // *Медицинский сонет.* – 2017. – № 6. – С. 22–29.
7. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the risk of hematological toxicities in patients with cancer treated with poly adenosine diphosphate ribose polymerase (PARP) inhibitors / A. Sultan, S. Swarup, M. Zaw et al. // *J. of Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36 (34_suppl). – P. 217–217. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.34_suppl.217
8. Efficacy and safety of olaparib of maintenance therapy in platinum-sensitive ovarian cancer patients with BRCA mutations: a meta-analysis on randomized controlled trials / J. Ma, H. Deng, J. Li et al. // *Cancer Management and Res.* – 2019. – Vol. 11. – P. 3061–3078. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S191107>
9. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer / A. J. Wiggins, G. Cass, A. Bryant et al. // *Cochrane Database of Systematic Rev.* – 2015. – Issue 5, Art. No. CD007929. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007929.pub3>
10. The efficacy and safety of olaparib in the treatment of cancers : a meta-analysis of randomized controlled trials / X. X. Guo, H. L. Wu, H.Y. Shi et al. // *Cancer Management Res.* – 2018. – Vol. 10. – P. 2553–2562. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S169558>
11. Budget Impact Analysis For Olaparib Maintenance Therapy for Brca-Mutated Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer in Costa Rica / T. Toala, J. Solorzano, J. Baldi et al. // *Value in Health.* – 2018. – Vol. 21 – P. 1–268. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.04.127>
12. Delgado-Ortega, L. Economic impact of olaparib on maintenance treatment of patients with BRCA-mutation positive, platinum-sensitive relapsing high-grade serous epithelial ovarian cancer in Spain / L. Delgado-Ortega, J. Rubiò, M. Garcías de España // *Farmacia Hospitalaria.* – 2018. – Vol. 42, № 3. – P. 95–102. <https://doi.org/10.7399/fh.10904>
13. Керівна настанова з оцінки технологій охорони здоров'я. – К. : МОЗ України, 2018. – 54 с.
14. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial / J. Lederman, P. Harter, C. Gourley et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 852–861. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1)
15. National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination. – Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer following response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy Issue date. – 2015. – 61 p. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta381/documents/final-appraisal-document>
16. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial / J. Lederman, P. Harter, C. Gourley et al. // *The Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17 (11). – P. 1579–1589. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30376-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30376-X)
17. 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>
18. Наказ МОЗУ № 554 від 17.09.2007. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «онкологія». [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ7355.html
19. Ledermann, J. Olaparib as maintenance treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer / J. Ledermann, E. Pujade-Lauraine // *Ther. Adv. Med. Oncol.* – 2019. – Vol. 11. – P. 1–18. <https://doi.org/10.1177/1758835919849753>
20. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://moz.gov.ua/derzhavniy-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini>
21. Задекларовані оптово-відпускні ціни станом на 01.08.2019. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://moz.gov.ua/docfiles/Reestr>
22. Прейскурант на медицинские услуги. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://oncohelpclinic.com/poslugi/>
23. Фармакоэкономика : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / за ред. Л. В. Яковлевої. – Вінниця : Нова книга, 2009. – 208 с.
24. Оцінка асоціації клініко-патологічних особливостей пухлинного процесу з результатами клініко-генеалогічного обстеження хворих на рак яєчника та грудної залози – носіїв мутації 538insC у гені BRCA1 / О. В. Палійчук, З. І. Россоха, Ф. М. Галкін та ін. // *Клин. онкол.* – 2015. – № 4 (20).
25. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer / K. Moore, N. Colombo, G. Scambia et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379. – P. 2495–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>

References

1. Rybin, A. I. (2018). Optyimizatsiia medykamentoznoho likuvannia khvorykh na rak yaiechnykhiv: medyko-biolohichni osnovy prohozuvannia ta podolannia platyno rezystentnosti. Doctor's thesis. Kyiv, 354. <http://unci.org.ua/wp-content/uploads/2014/11/dis-Рибін-А.І.pdf>
2. Tsentri medychnoi statystyky MOZ Ukrainy. (n.d.). Available at: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>
3. Ferla, R., Calò, V., Cascio, S., Rinaldi, G., Badalamenti, G., Carreca, I., ... Russo, A. (2007). Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Annals of Oncology*, 18, vi93–vi98. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm234>
4. Mamarasulova, D. Z., Mamadaliyeva, Ya. S., Ergashev, Z. A., Azizov, Yu. D. (2016). Otcenka geneticheskogo riska razvitiia raka iaichnika — mutatsii genov BRCA1 i BRCA2 v Andizhanskoj oblasti. *Klinicheskaia onkologiya*, 2, 37–39.
5. Bolton, K., Chenevix-Trench, G., Goh, C., Sadetzki, S., Ramus, S., Pharoah, P. (2012). Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*, 307, 382–390. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.20>
6. Khokhlova, S. V., Shilkina, A. A. (2017). PARP-ingibitory pri rake iaichnikov: profil toksichnosti. *Meditsinskiy sovet*, 6, 22–29.
7. Sultan, A., Swarup, S., Zaw, M., Han, M. M., Myat, Y. M., Aung, H. H., ... Thein, K. Z. (2018). A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the risk of hematological toxicities in patients with cancer treated with poly adenosine diphosphate ribose polymerase (PARP) inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*, 36(34_suppl), 217–217. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.34_suppl.217
8. Ma, J., Deng, H., Li, J., Hu, S., Yang, Y., Liu, S., Han, X. (2019). Efficacy and safety of olaparib of maintenance therapy in platinum-sensitive ovarian cancer patients with BRCA mutations: a meta-analysis on randomized controlled trials. *Cancer Management and Research*, 11, 3061–3078. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S191107>
9. Wiggans, A. J., Cass, G. K., Bryant, A., Lawrie, T. A., & Morrison, J. (2015). Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007929.pub3>
10. Guo, X. X., Wu, H. L., Shi, H. Y., Su, L., & Zhang, X. (2018). The efficacy and safety of olaparib in the treatment of cancers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Management and Research*, 10, 2553–2562. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S169558>
11. Torres Toala, F., Solorzano, J., Baldi, J., Landaverde, D., & González, I. (2018). Budget Impact Analysis For Olaparib Maintenance Therapy for Brca-Mutated Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer in Costa Rica. *Value in Health*, 21, 1–268. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.04.127>
12. Delgado-Ortega, L., Rubió, J., Garcías de España, M. (2018). Economic impact of olaparib on maintenance treatment of patients with BRCA-mutation positive, platinum-sensitive relapsing high-grade serous epithelial ovarian cancer in Spain. *Farmacía Hospitalaria*, 42(3), 95–102. <https://doi.org/10.7399/fh.10904>
13. *Kerivna nastanova iz otsinky tekhnolohii okhorony zdorov'ia*. (2018). Kyiv: MOZ Ukrainy, 54.
14. Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., ... Matulonis, U. (2014). Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 15(8), 852–861. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1)
15. *National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination*. (2015). Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer following response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy, 61. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta381/documents/final-appraisal-determination-document>
16. Ledermann, J. A., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., ... Matulonis, U. (2016). Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 17(11), 1579–1589. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30376-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30376-X)
17. 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>
18. *Nakaz MOZU № 554 vid 17.09.2007*. (2007). «Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy za spetsialnistiu «onkolohiia». Available at: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ7355.html
19. Ledermann, J. A., & Pujade-Lauraine, E. (2019). Olaparib as maintenance treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 11, 1–18. <https://doi.org/10.1177/1758835919849753>
20. *Derzhavnyi reestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. (n.d.). Available at: <https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini>
21. *Zadeklarovani optovo-vidpuskni tsiny stanom na 01.08.2019*. (2019). Available at: <http://moz.gov.ua/docfiles/Reestr>
22. *Preiskurant na meditsinskie uslugi*. (n.d.). Available at: <https://oncohelpclinic.com/poslugi/>
23. Yakovleva, L.V. (Ed.). (2009). *Farmakoekonomika : navchalnyi posibnyk dlia studentiv vyshchykh navchalnykh zakladiv*. Vinnytsa: Novaya kniga, 208.
24. Paliychuk, O. V., Rossokha, Z. I., Galkin, F., Paliyschuk, L. Z. (2015). Otsinka asotsiatsii kliniko-patolohichnykh osoblyvostei pukhlynnoho protsesu z rezultatamy kliniko-henealohichnoho obstezhennia khvorykh na rak yaiechnykh ta hrudnoi zalozy – nosiiv mutatsii 538insC u heni BRCA1. *Klinicheskaya onkologiya*, 4(20).
25. Moore, K., Colombo, N., Scambia, G., Kim, B.-G., Oaknin, A., Friedlander, M., ... DiSilvestro, P. (2018). Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(26), 2495–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

Бездітко Н. В., докторка медичних наук, професорка кафедри фармакоекономіки, Національний фармацевтичний університет
(<https://orcid.org/0000-0003-0274-2203>)

Bezdetko N. V., Doctor of Medicine (Dr.habil.), professor of the Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy
(<https://orcid.org/0000-0003-0274-2203>)

Бездетко Н. В., доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет
(<https://orcid.org/0000-0003-0274-2203>)

Музичук О. В., доктор медичних наук, професор кафедри онкології, Харківський національний медичний університет
(<https://orcid.org/0000-0002-7571-2606>)

Muzhychuk O. V., Doctor of Medicine (Dr.habil.), professor of the Oncology Department, Kharkiv National Medical University
(<https://orcid.org/0000-0002-7571-2606>)

Музичук А. В., доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Харьковский национальный медицинский университет
(<https://orcid.org/0000-0002-7571-2606>)

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

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

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

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

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

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

Надійшла до редакції 10.03.2020 р.