

© КРЫЛОВ Е.Ю., 2014

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОДИАГНОСТИКИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ ОБЛАСТНЫХ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ БЮРО РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

КРЫЛОВ Е.Ю.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Проведен анализ фармакодиагностики (назначение таргетной терапии по результатам иммуногистохимического исследования) при раке молочной железы в Витебской, Гродненской, Гомельской и Могилевской областях с расчетом ее экономической эффективности. На основании иммуногистохимического определения степени экспрессии HER-2 (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа) выявляется контингент пациенток подлежащих таргетной терапии Трастузумабом (герцептином), который представляет собой гуманизированные моноклональные антитела к HER-2. Эффективность и безопасность Трастузумаба (герцептина) в качестве адъювантной терапии при лечении рака молочной железы доказана множеством исследований. Стоимость адъювантной терапии герцептином, которую назначают при гиперэкспрессии HER-2 (score 3+) составляет порядка 41 тыс. \$ в год, а иммуногистохимическое определение экспрессии HER-2 составляет 124 \$ в год. Лечение герцептином пациенток с раком молочной железы при экспрессии score 0 и score 1+ не показано. Потенциальный экономический эффект за год определяется как число пациенток, которым не показана таргетная терапия, умноженное на цену годового курса лечения, минус цена одного исследования, умноженная на количество пациенток, которым проведено данное исследование. Потенциальный экономический эффект за 3 года по четырём областям Республики Беларусь составил 127 млн. 522 тыс. 980\$. Кроме того, экономический эффект фармакодиагностики при раке молочной железы определяется и положительными результатами лечения (увеличение продолжительности жизни без признаков заболевания, общая выживаемость пациентов и существенное уменьшение риска отдалённых рецидивов).

Ключевые слова: рак молочной железы, фармакодиагностика, иммуногистохимия HER-2, таргетная терапия герцептином, экономический эффект.

Abstract.

The pharmacodiagnosis analysis (administration of target therapy according to the results of immunohistochemical examination) in breast cancer was made in Vitebsk, Grodno, Gomel and Mogilev regions with the calculation of its economic efficiency.

On the basis of immunohistochemical determination of the HER-2 expression degree (receptor of human epidermal growth factor of type-2) the cohort of patients to whom the target therapy with trastuzumab (or herceptin – a humanized monoclonal antibody to HER-2) is administered can be identified. The efficacy and safety of trastuzumab (herceptin) as a medicine for the adjuvant therapy of breast cancer has been proved by numerous studies. The cost of adjuvant therapy with herceptin, which is administered on HER-2 overexpression (score 3+) is about \$ 41 thousand a year, and the cost of immunohistochemical study of HER-2 expression makes up \$ 124 per year. Herceptin treatment of female patients with HER-2 expression score 0 and score 1+ in breast cancer is not indicated. The potential economic effect for one year is defined as the number of female patients to whom target therapy is not indicated, multiplied by the price of the annual course of treatment, minus the cost of a single immunohistochemical examination, multiplied by the number of female patients who underwent this study. The potential economic effect for 3 years in four regions of the Republic of Belarus made up \$127 522 980. Furthermore, the economic effect of pharmacodiagnosing in breast cancer is defined by positive treatment outcomes as well (increased life span without the signs of the disease, increased overall survival rate of female patients, and a significant decrease of the long-term recurrence risk).

Key words: breast cancer, pharmacodiagnosis, HER-2 immunohistochemistry, herceptin target therapy, economic effect.

Повсеместный рост цен на лекарственные средства (ЛС) повлек за собой ситуацию, когда, по мнению экспертов ВОЗ, «...ни в одной стране нет достаточных средств на здравоохранение, в том числе и на лекарства» [1, 2]. При этом на обеспечение потребностей здравоохранения в Австралии идет около 7% валового внутреннего продукта, в США – 11-13%, в России – 3,4% [3]. Все это заставляет искать новые пути оптимизации использования ЛС. Одним из эффективных инструментов, позволяющих определить стоимость различных технологий, идентифицировать преимущественный выбор среди существующих альтернатив, является фармакоэкономический анализ.

В России затраты на лечение онкологических заболеваний составляют около 6-7% всех затрат на здравоохранение [2]. В связи с чем в последние годы появились публикации, посвященные фармакоэкономическому анализу в онкологии [2, 4, 5, 6]. Большинство из них посвящено оценке рентабельности медикаментозной терапии и связанному с ней качеству жизни. Вместе с тем, фармакоэкономические исследования применения методов диагностики в онкологии относительно не многочисленны. Так, в Германии у 526 пациентов с меланомой кожи 1–3-й клинической стадии адекватное наблюдение, включавшее уменьшение количества рентгенологических исследований грудной клетки, ультразвуковых исследований брюшной полости и анализы крови, привело к сбережениям более чем 100 тысяч евро ежегодно без ухудшения отдаленных результатов [7]. В другом фармакоэкономическом исследовании, проведенном в США, доказана нецелесообразность выполнения биопсии сторожевого лимфоузла у пациентов с тонкими меланомами [8].

Рак молочной железы (РМЖ) сегодня занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин и является одной из главных причин женской смертности во всем мире. По данным ВОЗ, в мире каждый год регистрируется 1 млн. 200 тыс. новых случаев заболевания, и погибает более 500 тыс. женщин [9]. В последние годы наметился определенный успех в лечении этого заболевания. Это связано с широким внедрением в практику лечения РМЖ Трастузумаба (Герцептина). Он представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, избирательно взаимо-

действующие с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER-2). В настоящее время Трастузумаб считается одним из перспективных препаратов для лечения HER-2-положительного рака молочной железы (HER-2+ РМЖ), который является одной из наиболее агрессивных форм данного заболевания. Эта форма РМЖ характеризуется быстрым ростом и метастазированием опухоли, а также связана с неблагоприятным прогнозом рака молочной железы, в том числе ухудшением безрецидивной и общей выживаемости. В России ежегодно выявляется свыше 48 тыс. новых случаев РМЖ. При этом HER-2 гиперэкспрессия встречается примерно в 20-30%, то есть 15 тыс. в год [4].

Клиническая эффективность и безопасность трастузумаба при лечении HER-2+ РМЖ ранней и метастатической стадии были доказаны в большом количестве исследований. Кроме того, был опубликован ряд фармакоэкономических исследований, в которых было показано, что Трастузумаб является «затратно-эффективным» при одногодичном применении в сочетании с химиотерапией. В частности было показано, что комбинация одногодичной адьювантной терапии трастузумабом со стандартной химиотерапией является фармакоэкономически эффективной по сравнению с только стандартной химиотерапией для лечения пациенток с HER-2+ РМЖ ранней стадии. При этом установлено инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» составил 860704 руб (28690\$). на каждый дополнительный год сохраненной жизни (LYG), инкрементальный коэффициент «затраты-полезность»-986015 руб. (32867\$) на каждый дополнительный год сохраненной качественной жизни (QALY) при моделировании на 20 лет. При анализе порога «готовность платить» было установлено, что полученные фармакоэкономические показатели не превышали порога «готовность платить» для России в 2010г., который составил 1062510 руб. (35417\$) [10].

Герцептин назначается только при наличии гиперэкспрессии HER-2 (score 3+), которая выявляется преимущественно иммуногистохимическим (ИГХ) методом, а в случае сомнительной реакции (score 2+) – FISH методом. Такая диагностика, на основании которой назначается таргетная (целевая) терапия,

в последние годы получила название фармакодиагностики [11]. Исследования по анализу эффективности фармакодиагностики в онкологии практически отсутствуют.

Цель исследования – анализ экономической эффективности фармакодиагностики при раке молочной железы.

Методы

Проанализированы архивные журналы ИГХ исследований отделов онкоморфологии Могилёвского областного патологического бюро (МОПАБ), Гродненского областного клинического патологоанатомического бюро (ГОКПАБ) и Витебского областного клинического патологоанатомического бюро (ВОКПАБ), УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» (ГОКОД). Отобраны все случаи ИГХ определения HER-2 статуса при РМЖ за 2010 – 2012 гг. Также проведен анализ накладных на закупку реактивов для ИГХ определения HER-2 в областных патологоанатомических бюро за 2011 и 2012 гг. Во всех бюро согласно общепринятым методам экспрессию HER-2 оценивали при увеличении объектива микроскопа х10 как «3+» при полном окрашива-

нии мембран более 10% опухолевых клеток. «2+» соответствовало слабой или умеренной интенсивности окраски клеточных мембран более 10% клеток. Степенью «1+» считалось неполное окрашивание мембран более 10% клеток карциномы, степенью «0» - полное отсутствие окрашивания. Степень «3+» классифицировалась как гиперэкспрессия HER-2 [12]. Кроме того, проанализированы данные Гомельского, Гродненского, Могилёвского и Витебского онкологических диспансеров о количестве пациенток с РМЖ пролеченных герцептином.

Результаты и обсуждение

Результаты определения HER-2 при РМЖ в областных бюро за 2010 – 2012 гг., представлены в таблицах 1, 2, 3, 4.

В Брестском областном патологоанатомическом бюро исследование как экспрессии HER-2, так и гормоно-рецепторного статуса в карциноме молочной железы не выполнялось (исследования проводились в РНПЦ ОМР им. Александрова Н.Н.), однако закупка реактивов и выполнение данного исследования планируются. В Минском областном патологоанатомическом бюро ИГХ исследования

Таблица 1 – Степень экспрессии HER-2 при инфильтрирующем раке молочной железы по данным Витебского областного клинического патологоанатомического бюро за 2010-2012 гг.

Степень Экспрессии	2010	2011	2012	Всего
Score 0	39(25%)	30(17%)	54(28%)	123(24%)
Score1+	30(19%)	43(24%)	61(32%)	134(26%)
Всего Score 0 и Score 1+	69	73	115	257
Score2+	50(32%)	52(29%)	41(22%)	143(27%)
Score3+	35(23%)	52(29%)	33(17%)	120(23%)
Всего	154	177	189	520

Таблица 2 – Степень экспрессии HER-2 при инфильтрирующем раке молочной железы по данным Гродненского областного клинического патологоанатомического бюро за 2010-2012 гг.

Степень экспрессии	2010	2011	2012	всего
Score 0	50(13%)	81(22%)	48(13%)	179(16%)
Score1+	159(42%)	161(44%)	196(51%)	516(46%)
Всего Score 0 и Score 1+	209	242	244	695
Score2+	46(12%)	17(5%)	20(5%)	83(7,4%)
Score3+	122(33%)	105(29%)	116(31%)	343(30,6%)
Всего	377	364	380	1121

Таблица 3 – Степень экспрессии HER-2 при инфильтрирующем раке молочной железы по данным патологоанатомического отделения Гомельского онкологического диспансера за 2010-2012 гг.

Степень экспрессии	2010	2011	2012	всего
Score 0	248(40%)	281(42%)	300(46%)	829(43%)
Score1+	173(28%)	174(26%)	154(24%)	501(26%)
Всего Score 0 и Score 1+	421	455	454	1330
Score2+	74(12%)	93(14%)	85(13%)	252(13%)
Score3+	124(20%)	120(18%)	111(17%)	355(18%)
Всего	619	668	650	1937

Таблица 4 – Степень экспрессии HER-2 при инфильтрирующем раке молочной железы по данным Могилевского областного патологоанатомического бюро за 2010-2012 гг.

Степень экспрессии	2010	2011	2012	всего
Score 0	214(56%)	275(64%)	294(63%)	783(61%)
Score1+	17(4%)	22(5%)	21(5%)	60(5%)
Всего Score 0 и Score 1+	231 (60%)	297 (69%)	315 (68%)	843 (66%)
Score2+	14(4%)	19(4%)	24(5%)	57(5%)
Score3+	136(36%)	114(27%)	127(27%)	377(29%)
Всего	381	430	466	1277

не проводились, пациенты направлялись в РНПЦ ОМР им. Александрова Н.Н.

Анализ данных таблиц показывает, что процент гиперэкспрессии HER-2 (score3+), при которой показано, что лечение герцептином в Витебской, Гродненской, Гомельской и Могилевской областях составляет соответственно – 23% (120 пациенток), 31% (343 пациентки), 18% (355 пациенток) и 29% (377 пациенток), в среднем – 25,3%. Это соответствует литературным данным, о том, что гиперэкспрессия HER-2 (score3+) наблюдается в 20-30 % случаев [4] и свидетельствует о адекватности методик по его определению во всех патологоанатомических бюро.

Количество пациенток, получивших адъювантную и паллиативную терапию герцептином, в Гродненской области составило в 2010 году – 64, в 2011 году – 69 и в 2012 году – 75. Соответственно в Могилевской области – в 2010 году – 5, в 2011 году – 13 и в 2012 году – 24. В Витебской области – в 2011 году 16, в 2012 году – 26, в 2013 году пролечено 47 пациенток. Эти данные указывают на ежегодный рост числа пациенток, пролеченных герцептином. В то же время, число пациенток, у которых была выявлена гиперэкспрессия HER-2

(score3+), составило в Гродненской области в 2010 году – 122, в 2011 году – 105, в 2012 году – 116. Соответственно в Могилевской области – в 2010 году – 136, 2011 году – 114, в 2012 году – 377. В Витебской области – в 2010 году – 35, в 2011 году 52, в 2012 году – 33.

По данным Ягудиной Р.И., при лечении РМЖ на III и IV стадиях самым дорогим лекарственным средством является герцептин, затраты на который составляют 24,25% на стадии III 16,8% на стадии IV в структуре общих затрат на лекарственную терапию. Однако, несмотря на большой удельный вес этого лекарственного средства в структуре затрат на лекарственную терапию по Российскому стандарту, во врачебной практике РФ назначение этого лекарственного средства недостаточно. Например, употребление герцептина в 2008 г. было в 16 раз меньше, чем во Франции. Объем потребления герцептина в граммах на 1 млн. жителей в 2008 году составил: в Греции – 1119,34; во Франции – 928,88; в Беларуси – 98,22; в Российской Федерации – 58,05. По объёму потребления герцептина РБ занимает 64 место, РФ – 71 в мире. [4].

По Российскому стандарту адъювантная терапия герцептином в течение только 1 года

предусматривает 17 введений ЛС по 6 мг/кг веса (разовая доза при весе 75 кг – ~440 мг). Стоимость 1 флакона ЛС около 2370 \$. Следовательно, только на один год потребуется 17 флаконов, т.е. около 40290 \$, а себестоимость ИГХ определения 1500 рос. рублей, что равно 50 \$ (при курсе доллара США в 30 рос. рублей). В РБ для определения HER-2 используют герцептест HER-2 фирмы ДАКО. Цена 1 упаковки на 35 исследований составляет 3119,13 евро по цене 2012 года (4340\$), т.о. цена 1 определения составляет 89,12 евро (124\$). По данным Ягудиной Р.И. 2010 г. стоимость определения HER-2 с учётом использования FISH метода у части пациенток составила 5200 рос. рублей 173\$ (при курсе доллара США в 30 рос. рублей).

Представленные данные позволяют провести расчёт экономической эффективности фармакодиагностики (ИГХ определение HER-2 при РМЖ).

При степени экспрессии HER-2, установленной иммуногистохимически как Score0 и Score1+ назначение Герцептина абсолютно не показано. Отсюда можно оценить потенциальный экономический эффект по следующей формуле:

Потенциальная экономическая эффективность = Экономия –
Дополнительные затраты,

где Экономия = Цена годового курса лечения трансдузумабом одного случая РМЖ умноженная на количество женщин, которым не показана таргетная терапия, что установлено с помощью ИГХ исследования, в год (экспрессия HER-2 0 и +1).

Дополнительные затраты = Цена одного исследования умноженная на количество женщин с РМЖ, которым проводится ИГХ исследование Her2 в год.

Так, по Витебской области потенциальная экономическая эффективность в 2010 году составила 69, умноженное на 41000\$ (2829000\$) минус 154 умноженное на 124\$ (19096\$) равно 2809904\$. В 2011 году составила 73 умноженное на 41000\$ (2993000\$) минус 177 умноженное на 124\$ (21948\$) равно 2971052\$. В 2012 году – составила 115 умноженное на 41000\$ (4715000\$) минус 189 умноженное на 124\$ (23436\$) равно 4691564\$. Потенциальная экономическая эффективность по Витебской области за 2010-2012 гг. составила 10 млн. 472 тыс. 520\$. По

Гродненской области за тот же период – 28 млн. 355 тыс. 996 \$. По Гомельской области за тот же период – 54 млн. 289 тыс. 812\$. По Могилёвской области за тот же период – 34 млн. 404 тыс. 652\$. Всего за 3 года по всем областям – 127 млн. 522 тыс. 980\$.

Кроме того, экономическая эффективность фармакодиагностики HER-2 при выявлении его гиперэкспрессии (score3+) определяется положительными результатами лечения герцептином, о чём сказано выше, и подтверждается более чем 600 публикациями до 2009 года [13].

Заключение

Фармакодиагностика HER-2 при РМЖ является высокотехнологичным, дорогостоящим, но экономически эффективным методом. Потенциальная экономическая эффективность по всем областям за 3 года составила – 127 млн. 522 тыс. 980\$.

Литература

1. Прикладная фармакоэкономика : учеб. пособие / под ред. В. И. Петрова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 336 с.
2. Поддубная, И. В. Фармакоэкономика в онкологии: методология и особенности применения / И. В. Поддубная, Т. В. Аркадьева. - Краснодар, 2000. - 76 с.
3. Галин, А. Фармакоэкономические исследования – инструмент рационализации лекарственного обеспечения в России / А. Галин // Ремедиум. – 1999. – № 10. – С. 24-26.
4. Ягудина, Р. И. Фармакоэкономика в онкологии / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Е. Е. Аринина. – М. : ШИКО, 2011. – 420 с.
5. Константинова, М. М. Адьювантная терапия рака молочной железы: оценка экономической эффективности применения летрозолола (Фемара) в ранней адьювантной терапии в Российской Федерации / М. М. Константинова, Ю. Б. Белоусов, Д. Ю. Белоусов // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 25. – С. 1933-1939.
6. Сравнительный фармакоэкономический анализ адьювантной терапии пероральным капецитабином и внутривенным 5-ФУ/ЛВ при раке толстой кишки стадии С по Dukes: исследование X-АСТ / Дж. Кессиди [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 25. – С. 1900-1907.

7. Cost-effectiveness of reduced follow-up in malignant melanoma / U. R. Hengge [et al.] // J. Dtsch Dermatol. Ges. – 2007 Oct. – Vol. 5, N 10. – P. 898-907.
8. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy in thin melanomas / D. M. Agnese [et al.] // Surgery. – 2003 Oct. – Vol. 134, N 4. – P. 542-547.
9. Малыгин, С. Рак молочной железы. Эпидемиология и вторичная профилактика / С. Малыгин // Медицинская газета. – 2006. – 8 сент. (№ 68). – С. 10.
10. Куликов, А. Ю. Фармакоэкономический анализ одногодичной адъювантной терапии трастузумабом при HER2-положительном раке молочной железы ранней стадии / А. Ю. Куликов, Т. Нгуен // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2010. – № 4. – С. 28-34.
11. Иммуногистохимическая диагностика доброкачественных поражений и рака молочной железы / В. Д. Ермилова [и др.] // Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С. В. Петрова, Н. Т. Райхлина. – 4-е изд., доп. и перераб. – Казань, 2012. – с. 121-133.
12. Методические рекомендации по проведению HER-2 тестирования рака молочной железы / Л. Э. Завалишина [и др.]. – Москва : Медицина, 2011. – 24 с.
13. Ягудина, Р. И. Обзор зарубежных фармакоэкономических исследований применения Герцептина при лечении рака молочной железы / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Т. Нгуен // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – № 2. – С. 28-35.

Поступила 28.03.2014 г.

Принята в печать 09.06.2014 г.

Сведения об авторах:

Крылов Е.Ю. - аспирант кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210023, Республика Беларусь, г.Витебск, пр-т. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. Тел.моб.: +375 (29) 714-51-50 – Крылов Егор Юрьевич.